

## تحقیقی

### اثر تیبولون بر عملکرد جنسی زنان یائسه سالم

صدیقه مقیمی<sup>۱</sup>، دکتر سعیده ضیائی\*<sup>۲</sup>، زینب حیدری<sup>۳</sup>

۱- کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی بویه، دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

۲- متخصص زنان و زایمان، استاد گروه مامایی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران. ۳- کارشناس ارشد مامایی.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** عملکرد جنسی یکی از جنبه‌های مهم کیفیت زندگی است که بر سلامت جسمی، روانی و ذهنی افراد تاثیرگذار است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تیبولون بر عملکرد جنسی زنان یائسه سالم انجام شد.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی ۹۶ زن یائسه سالم ۶۰-۴۵ ساله مراجعه کننده به مراکز درمانی منتخب که کنترااندیکاسیون قطعی هورمون درمانی نداشتند؛ طی دی ماه ۱۳۸۵ تا فروردین ماه ۱۳۸۷ وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه درمان با تیبولون (۵۲ نفر) و پلاسیبو (۴۴ نفر) تقسیم شدند. گروه تیبولون روزانه ۲/۵ میلی‌گرم تیبولون + کلسیم - د (۵۰۰ میلی‌گرم + ۲۰۰ واحد) و گروه پلاسیبو منحصراً کلسیم - د (۵۰۰ میلی‌گرم + ۲۰۰ واحد روزانه) دریافت کردند. بیماران به مدت شش ماه پیگیری شدند. عملکرد جنسی با استفاده از ایندکس بررسی عملکرد جنسی زنان (FSFI) ارزیابی و به منظور تعیین سطح هورمون‌ها نمونه خون در شروع و پایان درمان گرفته شد. در پایان درمان عوارض جانبی و رضایت از مصرف تعیین و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-15 و آزمون‌های آمارتی، کای اسکوئر و من‌ویتنی تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** ۴۱ زن در گروه تیبولون و ۴۰ زن در گروه پلاسیبو مطالعه را به پایان رساندند. تیبولون در مقایسه با شروع درمان و پلاسیبو باعث بهبود معنی‌دار همه جنبه‌های عملکرد جنسی شد. در گروه تیبولون سطح سرمی هورمون تستوسترون، ایندکس‌های تستوسترون و استرادیول آزاد افزایش و سطح سرمی پروتئین انتقال‌دهنده هورمون‌های جنسی (SHBG) ۵۷ درصد کاهش یافت ( $P < 0/05$ ). تیبولون با برخی عوارض جانبی مانند سردرد، افزایش وزن، خونریزی و لکه‌بینی همراه بود.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که تیبولون با ایجاد تغییرات مطلوب در سطح هورمون‌های جنسی و SHBG حیطه‌های عملکرد جنسی زنان یائسه را به طور معنی‌داری بهبود می‌بخشد.

**کلید واژه‌ها:** تیبولون، عملکرد جنسی، زنان یائسه، SHBG

\* نویسنده مسؤول: دکتر سعیده ضیائی، پست الکترونیکی: ziaei\_sa@modares.ac.ir

نشانی: تهران، تقاطع بزرگراه جلال آل‌حمد و کوی نصر، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه مامایی، تلفن: ۸۲۸۸۳۵۵۵ (۰۲۱)، شماره: ۸۲۸۸۳۸۱۱

وصول مقاله: ۸۷/۱۱/۸، اصلاح نهایی: ۸۸/۵/۵، پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۷

## مقدمه

فعالیت جنسی و صمیمیت در این رابطه بحثی مهم در کیفیت زندگی افراد است. افزایش امید به زندگی و جمعیت رو به رشد سالخوردگان، به ویژه زنان بحث درباره فعالیت جنسی و بهداشت آن را در زنان یائسه با اهمیت می‌سازد (۱). اختلال عملکرد جنسی مونث (FSD) (female sexual dysfunction) به صورت اختلال در میل جنسی، برانگیختگی یا ارگاسم تعریف می‌شود که منجر به درماندگی فرد شده و بر کیفیت زندگی و روابط بین فردی تاثیرگذار است (۲). این اختلال شیوع بسیار بالایی دارد؛ به طوری که شیوع آن در ایالات متحده حدود ۶۳-۲۳ درصد با بیشترین شیوع در گروه سنی زنان بعد از یائسگی است (۳ و ۴). در مطالعه آرمان (۵) فراوانی نسبی اختلالات جنسی زنان در دوره قبل از یائسگی ۳۸/۵ درصد و در یائسگی ۷۲/۴ درصد گزارش شد. اختلال عملکرد جنسی مونث مسأله‌ای پیچیده با علل همپوشانی کننده متعدد است (۶). اگرچه افزایش سن عامل تعیین کننده کاهش عملکرد جنسی در زنان مسن تر است؛ تغییرات هورمونی مداخله گرهای مهم اختلال عملکرد جنسی در زنان هستند (۷). کاهش مداوم استروژن با تغییراتی در سیستم عروقی، عضلانی، ادراری - تناسلی و همچنین تغییراتی در خلق، خواب و عملکرد شناختی به طور مستقیم یا غیرمستقیم عملکرد جنسی زنان یائسه را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۷). آندروژن‌ها هم که نقش مهمی در عملکرد جنسی خوب، به ویژه در تحریک کشش جنسی و ابقاء میل جنسی دارند (۶)؛ در یائسگی کاهش می‌یابند. به طوری که زنان یائسه طبیعی به طور میانگین ۳۰ درصد سطح تستوسترون در گردش پایین تری نسبت به زنان پرمنوپوز دارند (۸ و ۹).

تیبولون، استروئیدی صناعی با اثرات متفاوت از هورمون درمانی بر پایه استروژن و تنظیم کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (Selective Estrogen Receptor Modulators) (SERMs) است و از نظر ساختمانی جزء پروژستین‌های ۱۹-نور تستوسترون است (۱۰). در اروپا برای پیشگیری از پوکی استخوان بعد از یائسگی و درمان علائم کلیماکتریک بیش از دو دهه استفاده شده است (۱۱). از آنجایی که کارآزمایی‌های کنترل شده با پلاسبوی بسیار کمی برای تعیین

تاثیر تیبولون بر عملکرد جنسی زنان بعد از یائسگی طبیعی وجود دارد و اکثر مطالعات انجام شده نیز در اروپا بوده است (۱۱)؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر تیبولون بر عملکرد جنسی زنان یائسه سالم انجام پذیرفت.

## روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی زنان متاهل یائسه و سالم ۴۵ تا ۶۰ ساله مراجعه کننده به درمانگاه‌های زنان بیمارستان‌های فجر و بوعلی سینا، پلی کلینیک‌های شهید حیدری و ابوریحان و یک مرکز خصوصی در شهر تهران طی دی ماه ۱۳۸۵ تا فروردین ماه ۱۳۸۷ انجام شد. اطلاعات این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) وارد گردید. آزمودنی‌ها حداقل ۱۲ ماه آمنوره بودند؛ یا با استرادیول سرمی کمتر از ۳۵ پیکوگرم در دسی لیتر حداقل شش ماه از آخرین قاعدگی شان گذشته بود (۱۲).

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

وقوع یائسگی بعد از ۴۰ سال، متاهل بودن و داشتن فعالیت جنسی؛ نداشتن سابقه هرگونه بیماری کبدی، کلیوی، قلبی، تیروئید، دیابت، بیماری‌های التهابی (عفونی و غیرعفونی)، بیماری‌های ترومبوآمبولیک یا عروق مغزی، بیماری‌های روانی، هیپرلیپیدمی، نداشتن سابقه شیمی درمانی و یا پرتودرمانی لگن یا کل بدن، عدم درمان جایگزین هورمونی طی شش ماه اخیر، عدم استفاده از ویتامین E، فلوکستین، سوی منوپوز، پروپرانولول، داروهای اعصاب و روان و دیگر داروهای گیاهی یا شیمیایی مؤثر بر علائم یائسگی، عدم استعمال دخانیات و مشروبات الکلی یا مواد مخدر.

در این مطالعه ابتدا از طریق پرسشنامه انتخاب نمونه، افراد واجد شرایط انتخاب شدند. سپس اطلاعات لازم در زمینه یائسگی و علائم و عوارض آن، روش‌های مقابله و پیشگیری از این عوارض، تغذیه صحیح دوران یائسگی، ورزش و پیاده‌روی در اختیار آنها قرار گرفت. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از افراد برای شرکت در مطالعه؛ بررسی اولیه شامل شرح حال پزشکی، معاینه فیزیکی و زنان (به منظور رد بیماری‌های عمومی و سیستمیک، عفونت‌ها و مشکلات جدی دستگاه تناسلی)، اندازه‌گیری فشارخون، قد و وزن صورت گرفت. پس از آن پاپ اسمیر انجام شد و آزمایشات بیوشیمی

مطالعات قبلی و نیز راهنمای مصرف تیبولون که توسط شرکت سازنده دارو منتشر شده (۱۳ و ۲۳-۱۷)؛ تهیه گردید. همچنین از افراد خواسته شد تا در صورت وجود عوارضی غیر از موارد گفته شده؛ آن را بیان کنند. دو سؤال درباره رضایتمندی و تمایل به ادامه مصرف درمان نیز از افراد پرسیده شد (۲۴).

نمونه سرمی ناشتای بیماران در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد منجمد گردید و طی یک ماه بعد از نمونه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های مورد نظر اندازه‌گیری شد. هورمون استرادیول برحسب پیکوگرم در دسی‌لیتر و هورمون تستوسترون برحسب نانوگرم در دسی‌لیتر (با استفاده از کیت DRG ساخت آلمان) و گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی برحسب نانومول در لیتر (با استفاده از کیت IBL ساخت آلمان)، به روش الیزا اندازه‌گیری شد. ایندکس آندروژن (تستوسترون) آزاد و نیز استرادیول آزاد با تقسیم میزان تام هریک از دو هورمون بر غلظت SHBG برحسب نانومول در لیتر و ضرب کردن عدد حاصل در ۱۰۰ به دست آمد (۲۵).

داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های کای دو، من‌ویتنی و فیشر (متغیرهای کیفی) و نیز با استفاده از آزمون تی زوجی و تی مستقل (متغیرهای کمی) در نرم‌افزار آماری SPSS-15 تجزیه و تحلیل شدند. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ( $\alpha < 0.05$ ) تعیین گردید.

#### یافته‌ها

در شروع مطالعه ۵۲ نفر با میانگین سنی  $51.75 \pm 2.95$  و  $29.15 \pm 23.25$  ماه آمنوره در گروه تیبولون و ۴۴ نفر با میانگین سنی  $52.25 \pm 4.02$  و  $40.68 \pm 46.39$  ماه آمنوره در گروه پلاسبو قرار گرفتند. میانگین ایندکس توده بدنی در گروه کلسیم  $28.65 \pm 3.63$  و در گروه تیبولون  $27.9 \pm 4.67$  بود. میانگین سن منارک در گروه کلسیم  $13.36 \pm 1.26$  و در گروه تیبولون  $13.28 \pm 1.64$  بود. در  $26/6$  درصد افراد در گروه کلسیم و  $26/9$  درصد آنان در گروه تیبولون تحصیلات دیپلم و بالاتر داشتند.  $91/1$  درصد در گروه کلسیم و  $78$  درصد در گروه تیبولون خانه‌دار بودند. دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک فوق تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند.

(CBC diff, FBS BUN, Cr, SGOT, SGPT)، سونوگرافی رحم و ضمام درخواست شد. سپس در صورت مناسب بودن جواب آزمایشات و پاپ‌اسمیر و تایید سلامتی آنان با آزمایشات پاراکلینیکی، مراحل بعدی کار انجام گردید. پرسشنامه شامل سؤالات مربوط به مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه و سؤالات بررسی عملکرد جنسی زنان یائسه (FSFI) (Female Sexual Function Index) بود که از طریق مصاحبه تکمیل گردید. سپس نمونه سرمی ناشتا برای اندازه‌گیری هورمون‌های جنسی و SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) درخواست شد.

پس از تکمیل پرسشنامه افراد به طور تصادفی در دو گروه درمان با تیبولون (۵۲ نفر) و پلاسبو (۴۴ نفر) به مدت شش ماه قرار گرفتند. گروه تیبولون روزانه  $2/5$  میلی‌گرم تیبولون + کلسیم  $500$  میلی‌گرم +  $200$  واحد و گروه پلاسبو منحصراً کلسیم  $500$  میلی‌گرم +  $200$  واحد روزانه دریافت کردند.

در این پژوهش از تیوفم (Tibofem) ساخت شرکت دارویی سیپلا (Cipla) هند به شماره سریال Goa ۴۰۳۷۲۲ با دوز  $2/5$  میلی‌گرم در روز استفاده شد (۱۳).

پس از پایان مطالعه دوباره پرسشنامه عملکرد جنسی تکمیل و هورمون‌های مورد بررسی اندازه‌گیری گردید. همچنین پرسشنامه محقق ساخته به منظور بررسی عوارض جانبی تکمیل شد.

عملکرد جنسی با استفاده از پرسشنامه مفصل ۱۹ موردی روزن و همکاران (پرسشنامه بررسی اختلال عملکرد جنسی FSFI) اندازه‌گیری شد. پایایی و روایی نسخه فارسی آن توسط محمدی و همکاران تأیید شده است (۱۴). این پرسشنامه استاندارد شش بُعد از عملکرد جنسی (میل، برانگیختگی، لغزندگی، ارگاسم، رضایتمندی و درد حین مقاربت) را طی ۴ هفته اخیر می‌سنجد (۱۵). طبقه‌بندی حیطه‌ها در پرسشنامه FSFI به ما اجازه بررسی عملکرد جنسی طبق DSM-IV را می‌دهد (۱۶).

پرسشنامه عوارض جانبی و رضایت از درمان یک پرسشنامه ۲۳ سؤالی خودساخته توسط محقق بود که با توجه به پژوهش‌های مشابه و عوارض نامطلوب گزارش شده در

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار نمرات ایندکس بررسی عملکرد جنسی زنان، سطح هورمون‌های جنسی و SHBG در دو گروه تیبولون و پلاسبو قبل و بعد از درمان

ارزش P دو گروه	قبل از درمان	P ارزش تیبولون	تیبولون		P ارزش پلاسبو	کلسیم - د		
			میانگین ± انحراف معیار			میانگین ± انحراف معیار		
			قبل از درمان	بعد		قبل و بعد	بعد	
<۰/۰۰۱	۰/۵۶	<۰/۰۰۱	۳/۵۷±۰/۸۰	۲/۸±۱/۰۵	۰/۳۲	۳/۰۸±۲/۴۰	۲/۶۸±۰/۹۶	حیطه عملکرد
<۰/۰۰۱	۰/۳۹	<۰/۰۰۱	۳/۷۷±۰/۸۴	۳/۱۱±۱/۱۲	۰/۱۴۷	۲/۷۰±۱/۵۲	۲/۹۰±۱/۵۷	
۰/۰۰۲	۰/۷۲	<۰/۰۰۱	۴/۷۰±۱/۰۶	۳/۸۴±۱/۴۸	۰/۳۷۹	۳/۶۷±۱/۸۱	۳/۶۳±۱/۸۳	
<۰/۰۰۱	۰/۹۷	<۰/۰۰۱	۴/۵۳±۰/۹۳	۳/۷۶±۱/۲۰	۰/۶۵۹	۳/۴۵±۱/۵۶	۳/۶±۱/۶۴	
۰/۰۰۶	۰/۹۴	۰/۰۷۴	۴/۶۹±۰/۶۶	۴/۳۴±۱/۰۳	۰/۶۰۰	۴/۰۲±۱/۲۱	۴/۰۶±۱/۳۰	
۰/۰۰۴	۰/۲۹	<۰/۰۰۱	۴/۸۸±۱/۰۸	۳/۸±۱/۵۰	۰/۶۰۳	۳/۹۴±۱/۷۹	۴/۰±۱/۹۲	
۰/۲۷	۰/۶۷	۰/۶۴	۲۱/۵۷±۱۳/۰۱	۲۰/۷۸±۱۳/۳۲	۰/۴۴	۱۸/۲۳±۱۳/۰۹	۲۰/۳۰±۱۲/۷۹	سطح هورمون
۰/۰۱۷	۰/۱۳۴	۰/۰۰۲	۰/۴۸±۰/۲۳	۰/۳۶±۰/۱۷	۰/۲۱	۰/۳۵±۰/۲۱	۰/۳۹±۰/۱۹	
<۰/۰۰۱	۰/۱۴۳	<۰/۰۰۱	۲۱/۹۰±۱۲/۸۸	۳۸/۲۷±۱۹/۶۹	۰/۰۶	۳۹/۸۸±۱۹/۴۶	۴۴/۳۷±۲۱/۸۶	
<۰/۰۰۱	۰/۴۶	۰/۰۰۱	۹/۱۵±۶/۲۵	۴/۷۹±۵/۴۲	۰/۱۷	۳/۶۱±۲/۳۵	۳/۵۵±۲/۱۸	
۰/۰۷۶	۰/۳۱	۰/۰۰۶	۰/۵۰±۰/۵۳	۰/۲۹±۰/۳۵	۰/۹۰	۰/۳۱±۰/۳۷	۰/۲۱±۰/۱۷	

جدول ۲: مقایسه فراوانی و درصد عوارض نامطلوب در دو گروه تیبولون و پلاسبو بعد از درمان

ارزش P	تیبولون		کلسیم - د		عوارض نامطلوب
	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)		
	دارد	ندارد	دارد	ندارد	
۰/۵۹	۱ (۲/۲)	۴۵ (۹۷/۸)	۲ (۵/۰)	۳۸ (۹۵/۰)	ریزش مو
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	ایجاد موهای زائد
۰/۰۲۸	۶ (۱۳/۰)	۴۰ (۸۷/۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	ادم محیطی
۰/۰۵۸	۵ (۱۰/۹)	۴۱ (۸۹/۱)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	ادم ساق پا
<۰/۰۰۱	۲۵ (۵۴/۳)	۲۱ (۴۵/۷)	۶ (۱۵/۰)	۳۴ (۸۵/۰)	سردرد
۰/۱۶	۱۰ (۲۱/۷)	۳۶ (۷۸/۳)	۴ (۱۰/۰)	۳۶ (۹۰/۰)	سرگیجه
۰/۳۸۷	۲۲ (۴۷/۸)	۲۴ (۵۲/۲)	۱۵ (۳۷/۵)	۲۵ (۶۲/۵)	تحریک پذیری
۰/۰۳	۱۰ (۲۱/۷)	۳۶ (۷۸/۳)	۲ (۵/۰)	۳۸ (۹۵/۰)	حالت تهوع
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	خستگی
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	درد عضلانی
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	تاری دید
۰/۴۹۷	۲ (۴/۳)	۴۴ (۹۵/۷)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	افزایش فشار خون
۰/۰۰۲	۲۰ (۴۳/۵)	۲۶ (۵۶/۵)	۵ (۱۲/۵)	۳۵ (۸۷/۵)	افزایش وزن
۰/۰۱۷	۹ (۱۹/۶)	۳۷ (۸۰/۴)	۱ (۲/۵)	۳۹ (۹۷/۵)	خونریزی
۰/۰۳۱	۱۰ (۲۱/۷)	۳۶ (۷۸/۳)	۲ (۵/۰)	۳۸ (۹۵/۰)	لکه بینی
۰/۰۶	۱۴ (۳۰/۴۱)	۳۲ (۶۹/۵۹)	۶ (۱۵/۰)	۳۴ (۸۵/۰)	تندرنس سینه
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	آکنه
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	پوست چرب
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	لک پوست
۱/۰۰	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	درماتیت سبوره
۰/۰۰۵	۱ (۲/۲)	۴۵ (۹۷/۸)	۹ (۲۲/۵)	۳۱ (۷۷/۵)	یبوست
۰/۰۰۸	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۶ (۱۵/۰)	۳۴ (۸۵/۰)	دیگر علائم گوارشی
۱	۰ (۰)	۴۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۰ (۱۰۰)	کاهش میل جنسی
۰/۱۲۹	۳۷ (۸۰/۴)	۹ (۱۹/۶)	۳۷ (۹۲/۵)	۳ (۷/۵)	رضایت‌مندی
۰/۳۹۴	۳۶ (۷۸/۳)	۱۰ (۲۱/۷)	۳۵ (۸۷/۵)	۵ (۱۲/۵)	تمایل به ادامه مصرف

تستوسترون تام، افزایش ایندکس استرادیول و تستوسترون آزاد و کاهش SHBG می‌گردد.

اندک مطالعات موجود که به بررسی مقایسه‌ای تیبولون و پلاسبو پرداخته‌اند؛ غالباً نتایجی مشابه یافته‌های مطالعه حاضر را دارند. Nevnny-Stickel (۲۶) در کارآزمایی بالینی متقاطع کوتاه‌مدت ۶ هفته‌ای با ۳۵ زن اثرات مثبت تیبولون بر میل جنسی را در مقایسه با پلاسبو گزارش کرد. هر چند این تاثیر به حد معنی‌دار آماری نرسید. Argyroudis (۲۷) تاثیر تیبولون را بر علائم روان‌تنی در دو گروه ۲۱ نفری بررسی نمود و در پایان دوره سه ماهه درمان، اختلال لیبدو در ۴ نفر (۱۹ درصد) از گروه تیبولون و ۱۱ نفر (۵۲/۴ درصد) از گروه پلاسبو را گزارش نمود. Laan (۲۸) در کارآزمایی بالینی دو سوکور و متقاطع با ۳۸ زن یائسه پس از سه ماه درمان نشان داد که درمان با تیبولون به طور معنی‌دار جنبه‌های فیزیولوژیک عملکرد جنسی زنان یائسه مانند جریان خون واژینال و لغزندگی واژن و معیارهای ذهنی مانند میل و برانگیختگی را بهبود می‌بخشد؛ اما تفاوتی در دفعات مقاربت، فعالیت جنسی غیرمقاربتی یا شروع و عدم پذیرش فعالیت جنسی بین دو گروه تیبولون و پلاسبو وجود نداشت. Hudita (۲۹) در کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور و کنترل شده با پلاسبو با نمونه ۱۶۲ نفری از زنان یائسه سالم افزایش عملکرد جنسی زنان یائسه را با دو دوز ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرمی تیبولون در مقایسه با پلاسبو گزارش کرد. در مطالعه Kamenov (۳۰) تأثیر مصرف شش ماهه تیبولون بر اختلال عملکرد جنسی در اواخر دوران بعد از یائسگی با استفاده از FSFI در دو گروه کنترل (۱۸ نفر) و گروه تیبولون (۲۲ نفر) بررسی شد. تیبولون با بهبود قابل توجه عملکرد جنسی در همه حیطه‌ها همراه بود. توانایی رسیدن به ارگاسم افزایش یافت و درد و ناخوشی حین و بعد از دخول به طور معنی‌دار کاهش یافت. رضایتمندی کلی و نمره کل در گروه درمان شده افزایش معنی‌دار آماری یافت. در حالی که این متغیرها در گروه کنترل تغییری نکرد.

همسو با نتایج مطالعاتی که نشان‌دهنده اثرات مثبت تیبولون بر عملکرد جنسی است؛ نتایج مطالعه حاضر بیانگر بهبود عملکرد جنسی در شش حیطه بررسی شده میل، برانگیختگی، لغزندگی، ارگاسم، درد و رضایتمندی در گروه تیبولون در

۴ نفر در گروه پلاسبو، یک نفر به علت عدم تمایل به ادامه درمان و یک نفر به علت قطع پیگیری، یک نفر به علت جراحی ستون فقرات و یک نفر به علت مرگ همسر و ۲ نفر نیز در گروه تیبولون به علت قطع پیگیری از مطالعه خارج شدند. همچنین در گروه تیبولون ۲ نفر به علت خونریزی، ۳ نفر به علت ترس از عوارض جانبی، ۲ نفر به علت سردرد و یک نفر به علت سردرد و افزایش وزن و یک نفر هم به علت توصیه پزشک دیگر، دوره شش ماهه درمان را کامل نکردند. بنابراین ۴۱ نفر در گروه تیبولون و ۴۰ نفر در گروه پلاسبو دوره شش ماهه درمان را پایان رساندند.

در شروع درمان نمره عملکرد جنسی بین دو گروه یکسان بود (جدول یک). پس از شش ماه تفاوتی در نمره عملکرد جنسی در گروه پلاسبو ایجاد نشد. اما تیبولون در مقایسه با قبل از درمان باعث بهبود نمره میل، برانگیختگی، لغزندگی، ارگاسم، درد و نمره کل شد ولی افزایش نمره رضایتمندی به حد معنی‌دار آماری نرسید.

در جدول یک میانگین سطح سرمی و ایندکس آزاد هورمون‌ها و نیز SHBG نشان داده شده است. در ابتدا سطح هورمون‌ها بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در گروه پلاسبو بعد از درمان تغییری در سطح هورمون‌ها دیده نشد. در حالی که در گروه تیبولون سطح تستوسترون ( $P < 0/002$ )، ایندکس تستوسترون آزاد ( $P < 0/001$ ) و ایندکس استرادیول آزاد ( $P < 0/006$ ) افزایش و سطح SHBG کاهش معنی‌دار داشت ( $P < 0/001$ ).

جدول ۲ نشان‌دهنده میزان و درصد عوارض جانبی مشاهده شده پس از شش ماه است. ادم محیطی ( $P < 0/028$ )، سردرد ( $P < 0/001$ )، حالت تهوع ( $P < 0/03$ )، افزایش وزن ( $P < 0/002$ )، خونریزی ( $P < 0/017$ ) و لکه‌بینی ( $P < 0/031$ ) در گروه تیبولون بیشتر بود. یبوست و دیگر علائم گوارشی در گروه کلیم بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). رضایت از مصرف و تمایل به ادامه درمان در دو گروه مشابه بود.

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که مصرف شش ماهه تیبولون باعث بهبود عملکرد جنسی در حیطه‌های میل، برانگیختگی، ارگاسم، لغزندگی، رضایتمندی، درد، افزایش معنی‌دار سطح

تیبولون باعث کاهش سطح آن نمی‌شود و حتی Doren (۳۱) افزایش ۲۰ درصدی آن را گزارش کرده است. با توجه به این که آندروژن‌ها بهبود میل جنسی در سیستم عصبی مرکزی، فیزیولوژی ژنیتالیا، نیل‌ها و عضلات لگنی و حساسیت‌شان به تحریک شهوانی را میانجیگری می‌کنند (۳۶)؛ تیبولون هم برخلاف درمان‌های بر مبنای استروژن نه تنها وضعیت آندروژن و سندرم کمبود فیزیولوژیک آندروژن را در زنان پست‌منوپوز بدتر نمی‌کند؛ بلکه با افزایش سطح آندروژن‌ها و نیز استرادیول آزاد موجب بهبود جنبه‌های مختلف عملکرد جنسی زنان یائسه می‌شود. بنابراین افزایش سلامتی، میل و لذت جنسی و برانگیختگی در زنان پست‌منوپوز درمان شده با تیبولون تنها ناشی از متابولیت‌های فعال آن در نواحی خاص مغزی نیست (۳۷)؛ بلکه همچنین ناشی از افزایش سطح تستوسترون تام و آزاد و کاهش نیافتن سطح DHEA و نیز کاهش سطح SHBG است (۳۸).

در مقایسه کلسیم-د با تیبولون رضایت از درمان و تمایل به ادامه مصرف در دو گروه مشابه است. گرچه برخی عوارض نامطلوب مانند ادم محیطی، سردرد، حالت تهوع، افزایش وزن، خونریزی و لکه‌بینی در گروه تیبولون بیشتر از گروه کلسیم است؛ اما تیبولون به علت متابولیسم منحصر به فرد خود، آثار متفاوتی در بافت‌های مختلف داشته و به طور کلی با پروفیل «خطر-سود» مطلوبی همراه است (۲۵). یکی از مسائل مهم در هورمون درمانی تأثیر بر بافت پستان است. متاسفانه ما در این مطالعه به بررسی شدت و مدت درد پستان و یا بررسی پاراکلینیکال بافت پستان در گروه تیبولون نپرداختیم. در مطالعه ما هیچ‌یک از افراد در گروه تیبولون به علت تندرست پستان و یا مشکلات پستانی مشابه از مطالعه خارج نشدند و تفاوت تندرست پستان در دو گروه به حد معنی‌دار آماری نرسید که می‌تواند؛ نشان‌دهنده تأثیر متفاوت تیبولون از هورمون درمانی مرسوم بر بافت پستان باشد. افزایش تراکم پستان با هورمون درمانی حاوی استروژن و فقدان این اثر با تیبولون، در مطالعات زیادی گزارش شده است (۴۱-۳۹). برخلاف استروژن، تیبولون تکثیر سلول‌های پستان را تحریک نکرده و تأثیر آن بر فعالیت آنزیمی در پستان سبب کاهش غلظت استروژن فعال در بافت پستان می‌شود (۲۵ و ۴۰).

مقایسه با پلاسبو می‌باشد؛ اگرچه افزایش نمره رضایتمندی قبل و بعد از درمان در گروه تیبولون به حد معنی‌دار آماری نرسید. هرچند به علت متفاوت بودن ابزارهای مورد استفاده همه یافته‌ها قابل مقایسه نیست؛ اما بهبود عملکرد جنسی زنان در حیطه‌های مختلف، مورد توافق این مطالعه با مطالعات دیگر (۳۰-۲۶) است.

در مطالعه ما تیبولون باعث افزایش تستوسترون تام به میزان ۱/۳ برابر، تستوسترون آزاد به میزان ۱/۹ برابر (تقریباً دو برابر) و استرادیول آزاد به میزان ۱/۷ برابر و کاهش ۵۷ درصدی SHBG شد؛ اما سطح استرادیول کل هیچ تغییری نکرد (قبل از درمان ۲۰/۷۸±۱۳/۳۲ و بعد از درمان ۲۱/۵۷±۱۳/۰۱).

این نتایج همسو با نتایج مطالعه Doren (۳۱) است. وی در مطالعه یک‌ساله خود روی ۱۰۰ زن یائسه مسن‌تر از ۴۵ سال در دو گروه ۲/۵ میلی‌گرم تیبولون یا هورمون درمانی مداوم با استرادیول و نوراتیپندرون استات نشان داد که در گروه تیبولون تستوسترون آزاد دو برابر و SHBG نصف شده است. البته در بررسی وی تستوسترون کل کمی کاهش یافته بود و DHEAS (dehydroepiandrosterone sulfate) (که در مطالعه ما بررسی نشده بود) ۲۰ درصد افزایش یافت. Hafling (۳۲) نیز در بررسی خود روی ۱۶۶ زن یائسه در سه گروه پلاسبو، ۲/۵ میلی‌گرم تیبولون و هورمون درمانی با ۲ میلی‌گرم استرادیول و یک میلی‌گرم نوراتیپندرون استات نتایج مشابهی را به صورت کاهش ۵۰ درصدی SHBG و افزایش آندروژن‌ها گزارش کرد و مشابه نتایج مطالعه حاضر سطح استرادیول کل تغییری نکرد. در مطالعه‌ای مقطعی (۳۳) تغییراتی مشابه در سطح SHBG و ایندکس تستوسترون آزاد رخ داد.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و نتایج Doren (۳۱) و Hafling (۳۲) می‌توان نتیجه گرفت که علاوه بر تأثیر مستقیم آندروژنی ایزومر 4- $\Delta$  تیبولون، اثرات آندروژنی این ایزومر بر کبد موجب افزایش میزان تستوسترون آزاد در گردش خون به واسطه کاهش SHBG (۲۵ و ۳۴) می‌شود. به علاوه یافته‌های Bernardi (۳۵) نشان داده که سطح DHEA (dehydroepiandrosterone) در گردش طی ۱۲ ماه درمان با انواع مختلف مولکول‌ها، رژیم‌ها و روش‌های مصرف استروژن یا استروژن - پروژستین کاهش می‌یابد؛ اما مصرف

نتایج این مطالعه نشان داد که تیبولون به طور معنی داری باعث بهبود عملکرد جنسی زنان یائسه شده است. این تاثیر می تواند ناشی از ایجاد تغییرات هورمونی مطلوب در سطح آندروژن ها از جمله میزان تستوسترون کل و آزاد و نیز استرادیول آزاد باشد. بنابراین استفاده از تیبولون به عنوان جایگزین مناسب هورمون درمانی رایج در دوران یائسگی توصیه می شود.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل پایان نامه (شماره مصوب ۱۵۰/۶۴۹۸۳) برای اخذ کارشناسی ارشد مامایی بود که در شورای پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به تصویب رسید. بدین وسیله از کارکنان محترم مراکز درمانی شهید حیدری و ابوریحان، بیمارستان فجر و بوعلی سینا تشکر می شود. همچنین از همکاری شرکت اهران تجارت در تهیه تیئوفم قدردانی می گردد.

### References

- Tomilson JM, Rees M, Mander T. Sexual health and the menopause. London: Royal Society of Medicine Press Ltd. 2005;p:1.
- Walton B, Thorton T. Female sexual dysfunction. Curr Womens Health Rep. 2003;3:319-326.
- Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine responses. J Reprod Med. 1998 Oct;43(10):847-856.
- Murray W. Decreased libido in postmenopausal women. Nurse Pract Forum. 2000 Dec;11(4):219-224.
- Arman S, Fahami F, Hassan Zahraei R. [A comparative study on women's sexual functioning disorders before and after menopause] J Arak Uni Med Sci (Rahavard-E-Danesh). Fall 2005; 8(3): 1-7.[Article in Persian]
- Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. Int J Impot Res. 2005 Sep-Oct;17(5):399-408.
- Graziottin A, Leiblum SR. Biological and Psychosocial Pathophysiology of Female Sexual Dysfunction During the Menopausal Transition. J Sex Med. 2005; 2(s3): 133-145.
- Davis S, Burger H. Use of androgens in postmenopausal women. Curr Opin Obstet Gynecol. 1997;9:177-180.
- Davis SR, Burger HG. Clinical review 82: Androgens and the postmenopausal woman. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Aug;81(8):2759-2763.
- Kubista E, Kenemans P, Foidart J, Yip C, von Schoultz B,

همچنین تیبولون با افزایش سطح تستوسترون آزاد و کاهش SHBG پرولیفراسیون سلول های اپی تلیال را مهار و آپوپتوز را القاء می کند (۳۹). تیبولون سبب افزایش شیوع ماستالژی و تراکم پستان در ماموگرافی نمی شود. این آثار، احتمال اثر محافظتی تیبولون در برابر سرطان پستان را مطرح می کند (۲۵ و ۳۹ و ۴۰) که در واقع یکی از مزایای تیبولون محسوب می شود.

از ویژگی های مثبت مطالعه حاضر بررسی عملکرد جنسی توام با تعیین سطح هورمون های جنسی و SHBG و در جمعیت زنان یائسه سالم است. چرا که اغلب مطالعات بر روی زنانی انجام شده که به طریق جراحی یائسه شده اند. مطالعه حاضر روی زنان یائسه با اختلال عملکرد جنسی مشخص از قبل، انجام نشده است که از محدودیت های پژوهش به شمار می رود. مطالعه ای به منظور تعیین اثر تیبولون بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال عملکرد جنسی پیشنهاد می شود.

### نتیجه گیری

- Sismond P, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients – design and baseline data 'LIBERATE' trial. The Breast. 2007 Nov;16(Issue null):182-189.
- Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jan;87(1):16-23.
- Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 14<sup>th</sup>. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins. 2007; pp:1132-1135.
- [http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf\\_cipla/tibofem.pdf](http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf_cipla/tibofem.pdf)
- Mohammadi Kh, Heydari M, Faghizadeh S. [The Female Sexual Function Index (FSFI): validation of the Iranian version] Payesh. 2008 July; 7(3): 269-278. [Article in Persian]
- Safarinejad MR. Female sexual dysfunction in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. Int J Impot Res. 2006 Jul-Aug;18(4):382-395.
- American Psychiatric Association (Corporate Author). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2000; pp: 493-518.
- Bhattacharya S. Effects of tibolone on health-related quality of life in menopausal women. Int J Gynecol Obstet. 2007; 99(Issue 1): 43-45
- Gülseren L, Kalafat D, Mandaci H, Gülseren S, Camli L. Effects of tibolone on the quality of life, anxiety-depression levels and cognitive functions in natural menopause: an observational follow-up study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005 Feb;45(1):71-73.

19. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG, Lindsey S, Martin C, Cantor B. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med.* 1981 Mar;70(3):506-510.
20. Bliwise D, Kryger MH, Roth T, Dement WC. Normal aging in principles and practice of sleep medicine. New York: Saunders. 2000; pp:26-42.
21. Bakken K, Eggen AE, Lund E. Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among women aged 45-64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Sep;83(9):850-856.
22. Bianco V, Murina F, Roberti P, Valente I. Tibolone in the treatment of menopause: compliance, efficacy and safety in a ten year experience. *Minerva Ginecol.* 2006 Aug;58(4):335-344.
23. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG.* 2007 Dec;114(12):1522-1529.
24. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64(4):204-207.
25. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology. 7<sup>th</sup>. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins. 2005; pp:703-706.
26. Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. *Arch Gynecol.* 1983;234(1):27-31.
27. Argyroudis EM, Iatrakis G, Kourkoubas A, Georgoulis N, Kourounis G, Tsionis C, et al. Tibolone in the treatment of psychosomatic symptoms in menopause. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997;24(3):167-178.
28. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric.* 2001 Mar;4(1):28-41.
29. Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003 Sep-Oct;7(5):117-125.
30. Kamenov ZA, Todorova MK, Christov VG. Effect of tibolone on sexual function in late postmenopausal women. *Folia Med (Plovdiv).* 2007;49(1-2):41-48.
31. Dören M, Rübige A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril.* 2001 Mar;75(3):554-559.
32. Hofling M, Carlström K, Svane G, Azavedo E, Kloosterboer H, Von Schoultz B. Different effects of tibolone and continuous combined estrogen plus progestogen hormone therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels—an association with mammographic density. *Gynecol Endocrinol.* 2005 Feb;20(2):110-115.
33. Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Panoulis C, Sioulas V, Rizos D, Caramalis G, et al. Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas.* 2005 Apr 11;50(4):321-330.
34. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Davis SR. Effects of tibolone and raloxifene on health-related quality of life and sexual function. *Maturitas.* 2007 Oct 20;58(2):164-173.
35. Bernardi F, Pieri M, Stomati M, Luisi S, Palumbo M, Pluchino N, et al. Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2003 Feb;17(1):65-77.
36. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani AD, Bergamaschi M, Grasso A, et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and postmenopausal women. *Maturitas.* 1987;Suppl 1:35-48.
37. Dören M, Rübige A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril.* 2001 Mar;75(3):554-559.
38. Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas.* 2007 Jan 20;56(1):61-68.
39. Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2004 Mar; 81(3):617-623.
40. Wang PH, Cheng MH, Chao HT, Chao KC. Effects of tibolone on the breast of postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Jun;46(2):121-126.
41. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Apr;186(4):717-722.