



# اندومتريوزيس

ترجمه: دکتر گیتی حاجبی

گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی شهید بهشتی

به هر دلیلی لاپاراتومی داشته‌اند، اندومتريوزيس مشخص شده که این میزان در زنان با درد مزمن لگن تا ۳۳ درصد افزایش می‌یابد. برعکس دیسمنوره اولیه، اندومتريوزيس اغلب در زنانی که برای مدتی قاعدگی داشته‌اند، اتفاق می‌افتد، درد ناراحت‌کننده‌ای که محدود به زمان قاعدگی نیست و در هر زمان از سیکل می‌تواند اتفاق بیافتد. اندومتريوزيس به ندرت در زنان نزدیک منارک، بعد از یائسگی، یا در زنان آمنورییک دیده می‌شود. تشخیص و درمان، و نازایی همراه آن هزینه قابل توجهی به سیستم سلامت تحمیل می‌کند.

## ■ ملاک تشخیص

تشخیص اندومتريوزيس مشکل و با ۸-۱۲ سال تأخیر، از معرفی علامت اولیه است.

اندومتريوزيس به عنوان حضور عملی بافت اندومتريال خارج از حفره رحم تعریف می‌شود. اندومتريوزيس علت مهم دیسمنوره ثانویه، در زنان جوان است. می‌تواند موجب درد مزمن لگن نازایی و مقاربت دردناک شود. تخمدان‌ها محل شایع اندومتريوزيس هستند، در دیواره لگن، گردن رحم، واژن، فرج، رکتوسیگموئید کولون و آپاندیس همین‌طور می‌تواند یافت شود. محل‌های کمتر شایع شامل ناف، بافت اسکار ناشی از جراحی، کلیه‌ها ریه‌ها و حتی بازوها و پاها هستند. اندومتريوزيس تا ۴۵ درصد در زنان نازا حضور دارد. به‌طور کلی شیوع اندومتريوزيس را مشکل می‌توان تعیین کرد چون بسیاری از زنان علائم را تجربه نمی‌کنند یا به‌دنبال درمان نیستند، و ملاک رسمی تشخیص در حال حاضر نیازمند تعیین چشمی بافت اندومتريال هنگام جراحی است. در ۵-۱۵ درصد زنانی که

اندومتريوزيس، كيسته‌های بينابيني، سندروم روده تحريك‌پذير و چسبندگی‌های لگنی چهار علت مهم درد مزمن لگن هستند (به‌عنوان دردی که همراه قاعدگی نیست، ماهيت شديد دارد منجر به ناتوانی عملکرد می‌شود، و حداقل ۶ ماه طول می‌کشد). تأخير در تشخيص، متأسفانه نتيجه فقدان شاخص‌های آزمایشگاهی و همین‌طور شباهت آن با ساير وضعيتهاست. آزمایش فیزیکی اغلب طبیعی است، اگرچه اغلب یافته‌های معمول جسمی، یک رحم برگشته به عقب فیکس شده با اسکار و دردناکی است. تشخيص قطعی فقط در لاپاراسکوپي با دیدن چشمی امکان‌پذیر است، اگرچه امروزه این ضرورت مطلق نیست، آن‌طور که در گذشته بوده است. اگرچه ملاک تشخيصی در حال حاضر وجود ندارد، اندومتريوزيس می‌تواند هنگام لاپاروسکوپي برطبق بازنگری انجمن باروري آمریکا مرحله‌بندی شود. مراحل به‌خيلي کم (stage 1)، ملایم (stage 2)، متوسط (stage 3)، و شديد (stage 4) طبقه‌بندی می‌شوند، همین‌طور با جمع نکات کلی، می‌تواند براساس محل و اندازه لزیون‌ها، حضور و وسعت چسبندگی و درجه انسداد خلفی cul-de-sac تعیین شود. سیستم طبقه‌بندی برای مستند کردن محل و وسعت اندومتريوزيس طراحي می‌شود و پیشگویی ناباروري را نمی‌کند، کمک در انتخاب درمان یا نتیجه، یا پیش‌بینی عود بیماری را نمی‌کند. از تشخيص و پیشگویی مشکل‌تر آن که شدت درد لگن و سطح ناتوانی عملکرد به‌نظر نمی‌رسد به مرحله اندومتريوزيس مربوط باشد.

### ■ پاتوفیزیولوژی

اگرچه اولین شرح اندومتريوزيس در سال ۱۸۶۰ داده شد، اتیولوژی دقیق اندومتريوزيس به‌صورت یک راز باقی‌مانده است. تئوری‌های متعددی با توجه به ریشه‌های اندومتريوزيس وجود دارد، و اتیولوژی دقیق احتمالاً تأثیر متقابل پیچیده بين بدن و عوامل اختصاصی ایمونولوژیک فردی بیمار است.

شایع‌ترین تئوری گفته شده این است که واپس‌زدن قاعدگی یا جریان مایع منس، سلول‌های منس و برگشت ساير بقايا به میان لوله‌های فالوپ منجر به کاشت در پريتون حفره می‌شود. وقتی سلول‌های اندومتريال به پريتون می‌رسند، آنژیوژنسیس (قویاً توسط استروژن) تحريك می‌شود، به‌نظر می‌رسد تعیین‌کننده پیشرفت و رشد لزیون باشد. در این وضعیت، لزیون همین‌طور یک پاسخ ایمنی را تحريك می‌کند، فعال شدن ماکروفاژ را دامن می‌زند، همان‌طور سیتوکین و فاکتور رشد ترشح می‌شوند. لزیون‌های پريتون ممکن است در انتشار دورتر بیماری از راه‌های خون و لنف یا حتی توسط علت‌های یاتروژنیک مثل جراحی‌های سزارین و ساير جراحی‌های زنان و زایمان انتقال یابند. انسداد جریان مجرای ژنیئال همین‌طور ممکن است در واپس‌زدن قاعدگی و اندومتريوزيس، به‌خصوص در بزرگ‌سالان با آمنوره اولیه سهیم باشد. بررسی و بر طرف کردن انسداد ممکن است مانع بیماری در آن بیماران شود. اگرچه تئوری واپس‌زدن قاعدگی درک علمی دارد، کشف شده که واپس‌زدن قاعدگی تقریباً به‌هنگام قاعدگی در همه زنان (۹۰ درصد)

مثل اندومتريوم داخل رحم اندومتريوزيس كاشته شده داراي گيرنده‌هاي استروژن، پروژسترون، و اندروژن هستند. كاشتنی‌هاي اندومتريال، ممكن است، در هر صورت، به تحريك هورموني نسبت به اندومتريوم طبيعي متفاوت پاسخ دهند. به طور كلي استروژن كاشتنی را تحريك می‌كند، در حالی كه آندروژن‌ها يا فقدان استروژن منجر به آتروفي كاشتنی می‌شود. به علت اثرات پيچيده هورموني پروژستين‌ها اثرات متغیری در كاشتنی‌ها دارند. به علاوه، لزيون‌ها بيوستز بالايی از سطح استروژن را نشان می‌دهند، به علت افزايش فعاليت غيرطبيعی آروماتاز و باهم‌زمان شدن کاهش در غيرفعال شدن استروژن، منجر به غلظت بالايی استروژن داخل لزيون می‌شوند.

پاسخ‌دهی اندومتريال كاشتنی به هورمون‌هاي تخمدان در پاتولوژی اندومتريوزيس نقش بازی می‌كند. محرومیت استروژن و پروژسترون سبب خونریزی اندومتريال كاشتنی، منجر به پاسخ التهابی در بافت‌هاي نزديك می‌شود. تکرار سيكل‌هاي خونریزی و التهاب منجر به پیشرفت اسكار بافت و چسبندگی بين غشاهای بافت‌هاي نزديك می‌شود. در لاپاراسكوپی، این نواحی درگير مثل كانون خونریزی دقيق اپیتليوم اندومتريال استروما، و غدد به نظر می‌رسند. اندومتريوزيس تخمدان معمولاً اندومتريوماز، كيست‌هاي پر شده از خون (كيست‌هاي شكلاتی) با اندازه‌هايی در حدود ميكروسكوپی تا ۱۰ سانتيمتر را شكل می‌دهند. فيروزيس معمولاً با اندومتريال كاشتنی حضور دارد، و ممكن است چسبندگی‌هاي وسیعی بين ساختمان‌هاي لگن را ايجاد كند.

اتفاق می‌افتد، و همه زنان اندومتريوزيس ندارند. این مساله پیشنهاد می‌كند يك عامل اضافی مثل استعداد ژنی يا تغيير ایمنی، يا تغيير عملکرد گيرنده هورموني مثل مقاومت پروژسترون، بايد برای پاتوژنيز اندومتريوزيس در برخی بیماران حضور داشته باشد.

تئوری ديگر برای اتیولوژی اندومتريوزيس تئوری متاستاز حفره بدن است. این تئوری بر این اعتقاد است كه اپیتليوم حفره بدن، بافت توليدكننده جنینی برای دستگاه توليدمثل، توانایی‌اش برای تمایز به انواع فرم‌هاي سلول را حفظ می‌كند. تصور می‌شود محرک برای تمایز در عضو، استروژن يا عوامل محیطی باشد. این تئوری حضور اندومتريوزيس را در دختران نابالغ، در زنانی كه بدون رحم متولد شده‌اند، و در موارد نادر اندومتريوزيس در مردان را توضیح می‌دهد.

ژنتيك همین‌طور در پیشرفت اندومتريوزيس نقش بازی می‌كند. میزان پیشرفت اندومتريوزيس برای زنان با خويشاوندان درجه يك با اندومتريوزيس شديد، وقتی با زنانی كه تحت تأثیر خويشاوندی نيستند، مقایسه شوند، شش برابر بیشتر است. این زنان بیماری شديدتر دارند و به نظر می‌رسد بیماری زودتر در زندگی ظاهر می‌شود. بيش از ۱۵ ژن مختلف و غيرطبيعی شدن محصول - ژنی در زنان با اندومتريوزيس مستند شده است. عوامل محیطی، همان‌طور كه گفته شد، در نقش‌شان به‌عنوان عوامل مسبب بالقوه اسرارآمیز هستند، اما قطعی نيستند.

وقتی بافت اندومتريوزيس كاشته می‌شود هورمون‌ها برای ادامه رشد آن‌ها ضروری هستند.

## ■ خصوصیات بالینی

بیماری که با اندومتریوزیس معرفی می‌شود ممکن است علائم و نشانه‌هایی داشته باشد که در ابتدا از دیسمنوره اولیه، مشکل تمیز داده شود. اگرچه اندومتریوزیس در زنان در همه سنین تشخیص داده شده است، اغلب در اواخر ۲۰ و اوایل ۳۰ سالگی که تعویق افتادن حاملگی یا حاملگی‌های کم را دارند، اتفاق می‌افتد.

عوامل خطر اندومتریوزیس مربوط به در معرض بودن استروژن (مثل منارک زود و منوپوز دیر)، و طول کوتاه سیکل (کمتر از ۲۸ روز) با جریان طولانی‌تر (برابر یا بیشتر از ۶ روز)، به همان اندازه داشتن مادر و یا خواهر با اندومتریوزیس می‌باشد. زنان با ۴ حاملگی یا بیشتر که بیشتر از ۶ ماه طول بکشد ۵۰ درصد خطر کمتر تشخیص با اندومتریوزیس را دارند، و یک کاهش خطر اندومتریوزیس با زمان صرف شده برای شیردهی وجود دارد. BMI بالاتر و قد و قامت کوتاه‌تر با ریسک کمتر اندومتریوزیس همراه است، با ۱۴-۱۲ درصد کاهش احتمال تشخیص برای هر واحد افزایش در  $BMI(kg/m^2)$  است. به‌نحو موثر، اما هنوز تأیید نشده، عوامل خطر تعیین شده شامل طبقه اجتماعی بالاتر، در معرض بودن dioxins و دریافت کافئین و الکل هستند. سیگار کشیدن به‌نظر می‌رسد خطر اندومتریوزیس را کاهش می‌دهد، اگرچه مطالعات قطعی نیستند.

زنان با مشکلات متعدد پزشکی ایمنی (مثل آرتريت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک هیپوتیروئیدسم و هیپرتیروئیدسم و مولتیپل اسکلروزیس) میزان بالاتری از اندومتریوزیس نسبت به افراد بدون بیماری ایمنی دارند.

زنانی که درد با مقاربت را گزارش می‌کنند، ممکن است رحم وارونه داشته باشند، یا اندومتریوزیس در خلف fornix واژن یا در لیگامان‌های (uterosacral) واقع شده باشد. این درد ممکن است برای چندین ساعت بعد از مقاربت ادامه داشته باشد. سایر علائم مثل یبوست و دفع دردناک با اندومتریوزیس همراه است و ممکن است (اما نه همیشه) مربوط به اندام‌های تحت تأثیر بافت اندومتریوزیس باشد. دپرسیون علامت شایع در بیماران با اندومتریوزیس، به‌خصوص آن‌هایی که درد مزمن لگن دارند، و ممکن است مثل اندوه، شکایات جسمی، و ناتوانی کار کردن یا انجام فعالیت‌های طبیعی زندگی بیان شود.

اندومتریوزیس تا ۴۵ درصد در زنان با ناباروری اتفاق می‌افتد. علت اندومتریوزیس همراه ناباروری روشن نیست، اما احتمالاً ترکیبی از عوامل سبب می‌شود، که ممکن است شامل تغییر شکل فیزیکی ساختمان لگن، عوامل التهابی (مثل پروستانوئیدها، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد که ممکن است در فرآیند تولیدمثل طبیعی مداخله کند)، آسیب فولیکولونسیس (پیشرفت فولیکول)، یا نقص در لقاح و لانه‌گزینی باشد.

درمان اندومتریوزیس، با ایجاد «پزودو منوپوز» در حالی که بیماری به‌صورت فعال درمان می‌شود منجر به آسیب باروری می‌شود. بسیاری از علائم و یافته‌های فیزیکی اندومتریوزیس می‌تواند با سایر وضعیت‌های ژینکولوژی یا بیماری‌ها (به‌خصوص سندرم روده تحریک‌پذیر) همراه باشد، اگر بیمار به درمان تجربی پاسخ نمی‌دهد، لاپاروسکوپی برای تأیید تشخیص به‌کار می‌رود. سایر آزمون‌های

هستند که زنان برای بر طرف کردن درد اندومتريوزيس، قبل از اين که رسماً تشخيص داده شود، امتحان می کنند. اگرچه معمولاً به عنوان «عوامل تعديل کننده بيماری» تصور نمی شوند ممکن است نقشی بيش از کنترل درد به علت حضور سيکل اکسيژناز (۲، ۱) افزايش يافته در لزيون های اندومتريوزيس داشته باشند. اگرچه شاهد اين نکته بيشتر در مدل های حيوانی است، منافع بالقوه غير از درد با داروهای NSAID در اندومتريوزيس وجود دارد. داروهای NSAID ممکن است آسودگی از علايم ملايم، به خصوص در زنان با اندومتريوزيس که درد همراه قاعدگی دارند را فراهم کند، و اولين انتخاب مناسب برای زنان با علايم ملايم که مایل به جلوگیری نیستند، می باشد.

#### □ ضدبارداری های ترکیبی هورمونی

برای زنانی که آسودگی از درد را از امتحان یک داروهای NSAID دريافت نمی کنند، قدم منطقی بعدی (برای کسانی که تمایل به جلوگیری دارند) استفاده از ضدبارداری های خوراکی است زیرا آن ها در طولانی مدت نسبت به انتخاب های هورمونی ديگر بهتر تحمل می شوند. ممکن است تنها یا در ترکیب با داروهای NSAID مصرف شوند. OCs (داروهای ضدبارداری خوراکی) علايم اندومتريوزيس را با مهار تخمک گذاری کاهش سطح هورمون، کاهش جریان قاعدگی و آمنوره بالقوه بهبود می بخشد. اين مکانيسم ها در آتروفی کاشتني های اندومتريال سهيم هستند. مناسب ترین رژیم، دوز مستمر OC است، بنابراین «هفته دارونما» وجود ندارد که به کاشتني ها اجازه رشد بدهد. در یک کارآزمایی، بيمارانی که به

آزمایشگاهی که برای تشخيص اندومتريوزيس ارزیابی شده اند، به اندازه کافی حساس یا اختصاصی در کارآزمایی های بالینی معمول، نیستند.

#### ■ درمان

درمان اندومتريوزيس باید انفرادی و بيمار برای باروری آینده، شدت علايم، وسعت بيماری، و ناباروری بالقوه بررسی شود. درمان با علم به احتمال عود و عدم وجود شاخص های پيش آگهی خوب در آینده، باید انجام شود. اهداف درمان آسودگی از علايم و اگر بيمار مایل باشد، حفظ و بهبود باروری است. انتخاب های درمان حال حاضر اندومتريوزيس شامل: جراحی قطعی و محافظه کارانه، هورمون درمانی با ترکیب های استروژن - پروژستين و یا پروژستين های تنها، danazol مهارکننده های آروماتاز، یا آگونیست های GnRH و مدیریت انتظار است.

درمان دارویی اندومتريوزيس براساس دستکاری پاسخ هورمونی danazo، آگونیست های GnRH پروژستين ها، مهارکننده های آروماتاز، و ترکیب استروژن - پروژستين همه منجر به آتروفی بافت اندومتريال می شود. هیچ درمانی نشان داده نشده که ۱۰۰ درصد از عود محافظت کند، حتی برداشتن رحم و تخمدان ها با جراحی تا ۱۰ درصد با عود همراه بوده است.

#### ■ مدیریت درد: درمان دارویی

##### □ داروهای ضدالتهاب غيراسترویدی

NSAIDs، به خصوص آن هایی که به صورت OTC در دسترس هستند، اغلب اولين داروهای

OCS سیکلیک پاسخ نمی‌دادند استفاده دوز مستمر به کاهش معنی‌دار درد منجر شد. یک مطالعه سیستماتیک، کاهش درد با OCS (کمتر یا برابر با 35mcg ethinyl estradiol) را مشابه یک آنالوگ GnRH (goserelin) گزارش کرد. در یک مطالعه مقایسه مستقیم اخیر، مصرف سیکلیک و مستمر ضدبارداری خوراکی 20mcg ethinyl estradiol/ gestodene 0.075 mg، میزان عود اندومتريوماز در دو گروه بهبودی نشان داد، تمایل معنی‌دار غیرآلماری نسبت به گروه مستمر مشاهده شد. ضدبارداری‌های ترکیبی غیرخوراکی همین‌طور برای اثربخشی در درمان اندومتريوماز ارزیابی شدند. با اندازه‌گیری نتیجه اصلی رضایت از درمان مطالعه ۲۰۷ زن با درد متوسط تا شدید لگن بعد از جراحی محافظه کارانه، نشان داد زنان بارینگ ضدبارداری (خود انتخابی) از درمان‌شان نسبت به کسانی که پیچ ضدبارداری را انتخاب کرده بودند خیلی راضی بودند. کنترل سیکل با مصرف مستمر هر کدام از رژیم‌ها ضعیف بود، و بسیاری از بیماران به مصرف سیکلیک، با بهبود در میزان خونریزی برگشتند. درد و میزان مصرف داروهای NSAID در هر دو گروه کاهش یافت.

#### □ پروژستین‌ها

شبهه به ضدبارداری‌های خوراکی، پروژستین‌های تزریقی علائم اندومتريوماز را توسط مهار تخمک‌گذاری، کاهش سطح هورمون، و القای آتروفی اندومتريال کاهش می‌دهند. آن‌ها به‌خصوص اگر استفاده استروژن منع مصرف داشته باشد، ممکن است مفید باشند. رژیم‌ها شامل مدروکسی پروژسترون، دپو مدروکسی پروژسترون

یا لوونورژسترل IUS هستند. مطالعات بیشتر اخیر مصرف لوونورژسترل IUS را به منظور فراهم کردن دوز پروژستین پایدار ارزیابی کرده است. IUS مزیت فراهم کردن جلوگیری طولانی‌تر را دارد. وقتی با یک آگونیست GnRH (leuprolide depot) مقایسه شد، لوونورژسترل IUS منافع مشابهی در کاهش درد لگن، با کاهش بالقوه اثرات هیپواستروژنی، و افزایش بالقوه خونریزی، آموره احتمالی به دنبال دارد. یک مقایسه سه ساله لوونورژسترل IUS در مقابل دپومدروکسی پروژسترون در بیماران با اندومتريوماز متوسط تا شدید برای کنترل پزشکی علائم بعد از جراحی محافظه کارانه انجام شده است. اگرچه علائم با هر دو رژیم بهبود یافت بیماران IUS بیشتر طرفدار رژیم ماندند، و در سه سال، دانسیته استخوان در گروه IUS افزایش و در گروه دپو کاهش داشت. پروژستین‌ها، علی‌رغم این‌که مثل آگونیست‌های GnRH در درمان درد موثر هستند، وقتی با OCS مقایسه شدند افزایش اثرات جانبی داشتند، افزایش وزن اولیه (به‌خصوص با فرمول دپو)، خونریزی اولیه و پس از آن آموره و با فرمول‌های دپو، کاهش دانسیته استخوان با مصرف طولانی، در انتخاب درمان آن‌ها را بعد از ضدبارداری هورمونی ترکیبی قرار می‌دهد. آگونیست‌های هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) آگونیست‌های GnRH با القای یک وضعیت پزودومنوپوز، منجر به بر طرف شدن علائم اندومتريوماز می‌شوند. چون آگونیست‌های GnRH نیمه عمر طولانی‌تر از GnRH اندوزن دارند اتصال آن‌ها به گیرنده‌های GnRH در هیپوفیز منجر به کاهش تنظیمی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز -

کتر، و سردرد ملایم اولیه، تهوع، و اسهال کاهش می‌یابد. اگرچه مطالعات طولانی‌مدت کمی انجام شده، انتظار می‌رود با استفاده (AIs) و استروژن اضافه - بعد از درمان، کاهش دانسیته استخوان متعادل گردد. (AIs) تنها و در ترکیب با OC، پروژستین، و آگونیست‌های GnRH مطالعه شده است. اگرچه همه مطالعات کوچک بوده‌اند، همه کاهش درد و کاهش اندازه لزیون را نشان داده‌اند. بزرگ‌ترین مطالعه تاکنون ترکیبی از anastrozole با آگونیست‌های GnRH در مقایسه با آگونیست‌های GnRH تنها در بیماران بعد از جراحی بوده است. اگرچه در کنترل درد موثر است، نتیجه ترکیب دو دارو به از دست رفتن معنی‌دار استخوان نسبت به رژیم تنها در ۶ ماه بیشتر بوده است، تفاوتی بعد از دو سال پیگیری مشاهده نشد. تحقیق بیشتر برای تعیین نقش (AIs) در درمان اندومتريوزيس لازم است، زیرا آن‌ها برای درمان اندومتريوزيس تأیید FDA را ندارند. در حال حاضر استفاده آن‌ها باید برای بیمارانی باشد که با سایر درمان‌ها شکست خورده‌اند.

#### □ DANAZOL

داناژول یک داروی آندروژنیک مشتق از 17-ethinyl testosterone است، بنابراین، یک وضعیت پزودو منوپوزال با افزایش سطح اندروژن و کاهش سطح استروژن ایجاد می‌کند. آنزیم‌های درگیر در استروئیدوژنیزس تخمدان را مهار می‌کند و دفع متابولیکی استرادیال را افزایش می‌دهد. با ایجاد وضعیت هیپواستروژنیک، هیپوپروژستوژنیک داناژول موجب عدم تخمک‌گذاری، آمنوره، و آتروفی کاشتنی‌های اندومتريال می‌شود. داناژول اگرچه در کاهش درد لگن موثر است، به‌علت

تخمدان، کاهش ترشح LH، FSH، منجر به سطح پایین استروژن و آمنوره می‌شود. آگونیست‌های GnRH در دوزهای مختلف در دسترس هستند. در کارآزمایی‌های بالینی، آگونیست‌های GnRH اثری مشابه ضدبارداری خوراکی، پروژستین‌ها، و داناژول دارند، اما افزایش قیمت و پروفایل عوارض جانبی آن‌ها (شامل علائم منوپوز و کاهش دانسیته استخوان) آن‌ها را بعد از OCs و پروژستین در خط دوم قرار می‌دهد.

#### □ مهارکننده‌های آروماتاز

تازه‌ترین مطالعه درمان اندومتريوزيس مهارکننده‌های آروماتاز (AIs)، پیشرفت جدیدی برای استفاده در زنان با سرطان سینه بودند. آروماتاز، آنزیم مسؤوول سنتز استروژن، برای تبدیل اندروستن دیون (androstenedione) و تستوسترون به استرون و استرادیول ضروری است. اگرچه OCs (AIs)، پروژستین‌ها، و آگونیست‌های GnRH همه سطح استروژن را کاهش می‌دهند تنها (AIs) ترشح و تولید استروژن توسط خود بافت اندومتريوزيس را کاهش می‌دهد. Anastrozol Letrozole تیپ (AIs) هستند، برای ایجاد اثر سودمند بر علائم اندومتريوزيس، به آنزیم اتصال قابل برگشت پیدا می‌کنند. اگرچه (AIs) به‌طور موثر تبدیل استروژن در محیط را کاهش می‌دهند علاوه بر آن یک ترکیب کاهش‌دهنده سطح استروژن تخمدان در زنان قبل از منوپوز لازم است، بنابراین اغلب مطالعات در این گروه شامل درمان دوگانه با (AIs) و ضدبارداری خوراکی یا آنالوگ GnRH هستند. اگرچه نتیجه نهایی آگونیست‌های GnRH و (AIs) مشابه است، اثرات سوء (AIs)، با برگرفتنگی



عوارض سوء که شامل افزایش وزن، تغییرات صدها، ادم، گرگرفتگی، خشکی واژن، هیپرسوتیسم بیماری کبد و افزایش کلسترل است، خوب تحمل نمی‌شود. این عوارض تا ۸۵ درصد بیماران درمان شده اتفاق می‌افتد. به‌علت مسایل ایمنی، استفاده باید محدود به ۶ ماه، و فقط بعد از شکست همه انتخاب‌های درمانی دیگر شروع شود.

### ■ کنترل درد: درمان غیر دارویی

#### □ جراحی قطعی

جراحی قطعی، مربوط به هیستریکتومی توتال شکمی، سالپینگو-اوفورکتومی دوطرفه، و برداشتن تمام اندومتریوزیس قابل رویت می‌شود، از نظر تئوری باید خطر عود بیماری را از میان ببرد. این فرآیند برای بسیاری از زنان با اندومتریوزیس که در آینده حاملگی می‌خواهند یک انتخاب نیست. این جراحی تهاجمی است، برای بیمارانی که دردشان به سایر درمان‌ها یا به جراحی محافظه‌کارانه پاسخ نداده، نگه داشته می‌شود. از این گذشته، برداشتن تمام اندومتریوزیس مشکل است، برگشت درد غیرشایع نیست.

Sinaii و همکاران بیماران با اندومتریوزیس را با توجه به درمان‌ها و منافع بررسی کرد، از ۱۱۶۰ زن بررسی شده، ۱۲ درصد جراح قطعی داشتند، با ۴۰ درصد گزارش موفق بودن جراحی، ۳۳ درصد منفعت نسبی، ۵۶ درصد هیچ منفعت، و ۶ درصد از بیماران در واقع افزایش درد و علائم بعد از جراحی را گزارش کردند.

#### □ جراحی محافظه‌کارانه

بر خلاف جراحی قطعی، جراحی محافظه‌کارانه

(مربوط به برداشت کاشتنی‌ها و حل کردن چسبندگی‌ها) حفظ باروری، و معمولاً هنگام لاپاروسکوپی تشخیصی انجام می‌شود. در مطالعه Sinaii و همکاران، جراحی ۷۰ درصد بیماران تحت لاپاراسکوپی با برداشت لزیون‌ها انجام شد، با ۳۰ درصد موفقیت، ۵۰ درصد منفعت نسبی، ۱۵ درصد بدون تغییر علائم، و ۱۰ درصد افزایش علائم را گزارش کردند. به‌طور متوسط، زنان گزارش کردند سه جراحی داشتند. دارو درمانی بعد از جراحی محافظه‌کارانه مصرف شد، همان‌طور که برداشت تمام لزیون‌ها ممکن نیست، خیلی از آن‌ها قابل دیدن نیستند. مطالعات بالینی مصرف آگونیست‌های GnRH تا ۶ ماه بعد از جراحی محافظه‌کارانه نتایج مختلفی را ارایه کرد، و آزمایش‌های دانازول و مدروکسی پروژسترون نتایج مشابهی نشان دادند. ضدبارداری‌های خوراکی و پروژستین داخل رحمی برای پیشگیری از عود بعد از جراحی ارزیابی نشده‌اند. مطالعات بالینی در اندومتریوزیس تنها یک درمان را به‌عنوان درمان انتخابی برای همه زنان بررسی نکرده‌اند، اکثر تحقیقات برابری درمان‌های مطالعه شده را نشان می‌دهند. یک NSAID و ضدبارداری هورمونی ترکیبی داروهای انتخابی برای کنترل اولیه، به‌علت پروفایل ایمن آن‌ها، و سودبخشی دو جانبه در جلوگیری حاملگی هستند. پروژستین‌ها، آگونیست‌های GnRH، و AIs قدم‌های بعدی انتخاب هستند. به‌علت عوارض سوء و تحمل‌پذیری بد، دانازول به‌عنوان آخرین انتخاب است. اگر بیمار علاقمند به بچه‌دار شدن در آینده نباشد، استرلیشن جراحی یک انتخاب خواهد بود. جراحی محافظه‌کارانه، شامل برداشتن اندومتریوماز



رژيم يا مكمل‌هاى كلسيم حداقل روزانه 1000mg و ويتامين D (۴۰۰-۶۰۰ IU) توصيه شود.

### ■ آگونيست‌هاى هورمون آزادكننده گونادوتروپين و ADD-D BACK THERAPY

Leuprolide و nafarelin، goserelin آگونيست‌هاى GnRH هستند كه معمولاً براى درمان اندومتريوزيس به كار مى‌روند. انتخاب روش تجويز آگونيست‌هاى GnRH ممكن است توسط بيمار انجام شود، nafarelin بينى دو بار در روز ايمپلنت زير جلدى ماهانه، يا تزريق عضلانى ماهانه با goserelin يا هر سه ماه يك بار با Leuprolide. قبل از استفاده اين داروها، حاملگى، خونريزى تشخيص داده نشده واژن و شير دادن بايد رد شود. شروع پاسخ به آگونيست‌هاى GnRH، به فاز سيكل قاعدگى، هنگام شروع دارو دارد. اگر شروع استفاده در فاز لوتئال باشد موجب کاهش سطح استروژن طى ۳-۲ هفته، و آموره طى ۵-۴ هفته در مقابل ۸-۶ هفته اگر شروع در فاز فوليكولى باشد. دوره معمول درمان ۶ ماه است، اگرچه يك pilot study كوچك درمان طولانى مدت (تا ۱۰ سال) با استروژن add-back therapy را بدون عوارض جانبى مهم، با ادامه اثربخشى، توصيه كرده است. درمان اضافه بعدى براساس مفهوم barbieri يك فرضيه آستانه استروژن است، توسط barbieri فرموله شده، بيان مى‌كند كه مقدار بحرانى استروژن وجود دارد كه اندومتريوزيس را بدتر مى‌كند، و زير آن سطح حضور استروژن به کاهش عوارض جانبى كمك مى‌كند اما به تنهائى اثر سويى بر بيمارى ندارد. درمان اضافه بعدى بايد در شروع درمان با

و چسبندگى‌ها و لزيون‌هاى قابل ديدن درمانگر نيستند اما ممكن است آسودگى از درد در ۹۵-۵۰ درصد بيماران در يك سال را فراهم كند. تركيبى از جراحى محافظه‌كارانه، به دنبالش پروژستين بعد از عمل، ضدباردارى هورموني تركيبى، آگونيست‌هاى GnRH يا دانازول طولانى كردن زمان بدون درد و کاهش عود بعد از جراحى را نشان داده‌اند. اگرچه بعضى از آگونيست‌هاى GnRH به صورت اسپرى بينى يا ايمپلنت‌هاى تزريقى در دسترس هستند خطر مهم کاهش دانسيته استخوان و عوارض شبه منوپوز آن‌ها را در انتخاب خط دوم قرار مى‌دهد. دپو مدروكسى پروژسترون استات (DMPA) به دو صورت: 150 mg(IM) داخل عضلانى هر سه ماه، و 104mg(SC) زير جلدى هر سه ماه قابل دسترس است. انتخاب محصول ممكن است براساس پوشش بيمه، يا تمايل بيمار باشد. اگرچه DMPA جلوگيرى از باردارى فراهم مى‌كند بيمار بايد مطلع شود كه ممكن است بيشتر از معمول (تا يك سال) بعد از مصرف آن طول بكشد كه باردار شود. بيش از ۸۰ درصد بيماران درمان شده با پروژستين‌ها رفع درد نسبي تا كامل را تجربه مى‌كنند. اگرچه فاقد عوارض جانبى پزودو منوپوز ساير داروهائى كه براى درمان اندومتريوزيس به كار مى‌روند است DMPA با افزايش وزن (كه ممكن است در بعضى بيماران مشخص باشد)، نفخ و پريود نامنظم يا خونريزى براى چندين ماه، بالاخره تجربه آموره در اغلب مصرف‌كنندگان همراه است. براى کاهش از دست رفتن دانسيته استخوان، كه مشخص است اما كمتر از آگونيست‌هاى GnRH است، در صورت عدم دريافت كافى كلسيم و ويتامين D، به مصرف

آگونیست‌های GnRH برای سعی در کاهش وقوع عوارض جانبی هیپواستروژنیک داده شود. استروژن OCS حاوی دوزی از استروژن بالای آستانه است، و نباید برای درمان اضافه بعدی مصرف شود. دوزهای استروژن برابر 0.625 mg استروژن کونژوگه اسی در ترکیب با مدروکسی پروژسترون 2.5 mg روزانه یا 5 mg norethindrone روزانه مطالعه شده اند. دوز تنهای norethindrone، یا یک دوز 20mg مدروکسی پروژسترون تنها، با منفعت نشان داده شده است. برای پیشگیری از دست رفتن استخوان یک رژیم پروژستین به اضافه یک بیس فسفونیت با نتایج مثبت مطالعه شده است. هیچ مطالعه‌ای برتری یا ایمنی یک رژیم به دیگری را نشان نداده است. زنانی که درمان اضافه بعدی مصرف می‌کنند باید یک رژیم یا مکمل کلسیم 1000mg روزانه و ویتامین D در محدوده طبیعی مصرف کنند. درمان بیش از ۶-۳ ماه نیازمند درمان اضافه بعدی برای کاهش خطر مشکلات هیپواستروژنیک است. ارزیابی برای اثربخشی شامل کنترل آمنوره، کاهش درد و دیس پاره نوپا، و کیفیت زندگی است. بعد از قطع آگونیست‌های GnRH، قاعدگی و عملکرد تخمدان طی ۱۲-۶ هفته طبیعی می‌شود، اگرچه منافع آن ممکن است برای ۱۲-۶ ماه باقی بماند.

### ■ عوارض جانبی

عوارض جانبی مربوط به القای وضعیت شبه منوپوز است. تقریباً در تمام بیماران تجربه گرگرفتگی، خشکی واژن و بی‌خوابی شایع است. آگونیست‌های GnRH روی SHBG (گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی) یا سطح تستوسترون اثر

ندارند. بنابراین، عوارض جانبی آندروژنیک دانازول شامل تغییرات پروفایل چربی با این ترکیبات تجربه نمی‌شود. از دست رفتن مشخص استخوان می‌تواند اتفاق بیافتد، ضرورت دریافت کافی کلسیم و ویتامین D و درمان اضافه بعدی استروژن از دست رفتن استخوان را کاهش می‌دهد. کاهش دانسیته استخوان یک ارتباط مشخص با آگونیست‌های GnRH، حتی سه ماه بعد از شروع درمان دارد به‌خصوص چون این ترکیبات در زنان جوان مصرف می‌شود، بسیاری از آن‌ها به پیک توده استخوان نرسیده‌اند. مطالعات از دست رفتن ۳/۲ درصد در دانسیته معدنی استخوان ستون مهره‌ها بعد از ۶ ماه و ۶/۳ درصد کاهش بعد از ۱۲ ماه درمان آگونیست‌های GnRH را نشان داده‌اند. همین‌طور اندومتربوزیس خودش یک عامل خطر برای کاهش دانسیته استخوان گزارش شده است، اگرچه یک مطالعه طولانی‌مدت همراهی بین اندومتربوزیس را با خطر شکستگی در دوره پیگیری ۲۰ ساله را نیافته است. جالب این که، این مطالعه همراهی خطر شکستگی و درمان با آگونیست‌های GnRH را نیافته است، اگرچه تعداد مشخصی از زنان در این مطالعه درمان اضافه بعدی را دریافت نمی‌کردند. ارزیابی برای کاهش دانسیته استخوان باید از طریق dual-energy x-ray absorptiometry scan هر ۲۴ ماه اگر درمان آگونیست‌های GnRH ادامه یافت انجام شود.

### منابع

Allredge BK. Core II. RL. Applied therapeutics. The clinical use of Drugs. 10th ed. New York: Lippincott williams and wilkins; 2013: