

اثر دوزهای مختلف استروژن در پیشگیری از عود چسبندگی بعد از لیز هیستروسکوپی در سندرم آشرمن: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده

- دکتر لیلی حفیظی^۱، دکتر سیده اعظم پورحسینی^۲، دکتر گلرخ شرافتی^۳، دکتر منا جعفری^{۳*}
۱. استاد گروه زنان و مامایی، فلوشیپ لاپاراسکوپی زنان، هسته تحقیقات سلامت خانواده و جوانی جمعیت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
 ۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ لاپاراسکوپی زنان، هسته تحقیقات سلامت خانواده و جوانی جمعیت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
 ۳. متخصص زنان و مامایی، فلوشیپ لاپاراسکوپی زنان، هسته تحقیقات سلامت خانواده و جوانی جمعیت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۰۴

خلاصه

مقدمه: چسبندگی داخل رحمی وضعیتی است که می‌تواند منجر به نازایی، آمنوره و سقط مکرر در بیمار شده و درمان این بیماران معمولاً با چالش‌های زیادی همراه است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر دو دوز مختلف استروژن در پیشگیری از عود چسبندگی بعد از لیز هیستروسکوپی در سندرم آشرمن انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده همراه با گروه کنترل، بین سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰ بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به سندرم آشرمن متوسط و شدید در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شد. بیماران تحت عمل هیستروسکوپی برای حذف چسبندگی قرار گرفتند. برای تمام بیماران پس از عمل، بالون داخل رحمی گذاشته شد و سپس تحت درمان با استروژن به مدت ۳۰ روز و مدروکسی پروژسترون ۱۰ میلی‌گرم روزانه در ۱۰ روز آخر قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه استروژن ۲/۵ میلی‌گرم و ۵ میلی‌گرم روزانه قرار گرفتند. پس از اتمام دوره درمان، با هیستروسکوپی مجدد، وضعیت کاویته رحم بررسی و وضعیت پاسخ به درمان از نظر بازگشت چسبندگی و شدت آن در دو گروه با هم مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و آزمون‌های شاپیرو ویلک و یو من ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: شایع‌ترین علت آشرمن در گروه ۲/۵ میلی‌گرم، کورتاژ (۶۰٪) و در گروه ۵ میلی‌گرم، اعمال جراحی دیگر (۶۰٪) بود. دو گروه از نظر متغیرهای مخدوشگر شامل سن، علت بروز آشرمن و شدت چسبندگی اختلاف آماری معناداری نداشتند ($p=0/714$). در بررسی پاسخ به درمان، از نظر شدت چسبندگی در هیستروسکوپی مجدد ($p=0/858$) و پاسخ به درمان ($p=0/714$) بین دو گروه اختلاف آماری معناداری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: برای پیشگیری از عود چسبندگی داخل رحمی (سندرم آشرمن) بعد از لیز هیستروسکوپی چسبندگی، دوز ۲/۵ میلی‌گرم استروژن گونژوکه به اندازه دوز ۵ میلی‌گرم استروژن کارآمد بود.

کلمات کلیدی: چسبندگی رحم، سندرم آشرمن، هیستروسکوپی حذف چسبندگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر منا جعفری؛ هسته تحقیقات سلامت خانواده و جوانی جمعیت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۲۲۶۰۸؛ پست الکترونیک: jafarim4001@mums.ac.ir

مقدمه

چسبندگی داخل رحمی (IUA)^۱ وضعیتی است که در آن بافت اسکار، درون کاویته رحم شکل می‌گیرد (۱). سندرم آشرمن نوعی از چسبندگی داخل رحمی می‌باشد که با آمنوره، مترواژی، نازایی و یا سقط مکرر همراه است (۲). از آنجایی که IUA در جمعیت عمومی نادر بوده و اغلب بدون علامت است، تعیین دقیق شیوع آن مشکل می‌باشد. با این حال تخمین زده شده که شیوع این بیماری به‌عنوان یافته تصادفی در هیستروسالپنگوگرام حدود ۱/۵٪ بوده و شیوع آن در میان زنان با سابقه کورتاژ پست پارتوم ۲۱/۵٪ است (۳). IUA به‌صورت تیبیک در نتیجه ترومای داخل رحمی مرتبط با یک پروسه جراحی رخ می‌دهد؛ اگرچه گفته شده که عفونت‌ها هم ممکن است نقش کوچکی داشته باشند. تقریباً ۹۰٪ از موارد IUA شدید با کورتاژ به‌دنبال عوارض بارداری (مانند سقط فراموش شده یا ناقص و یا بقایای جفت و خونریزی بعد از زایمان) ارتباط دارد (۴).

چندین سیستم طبقه‌بندی برای تقسیم‌بندی IUA پیشنهاد شده که همگی بر اساس یافته‌های هیستروسکوپیک می‌باشند. شایع‌ترین سیستم طبقه‌بندی مورد استفاده در آمریکا برگرفته از انجمن باروری آمریکا (AFS)^۲ می‌باشد و بیماری بر اساس گسترش درگیری کاویته رحم (کمتر از ۱/۳ یا ۲/۳-۱/۳ یا بیشتر از ۲/۳) و نوع چسبندگی که در زمان هیستروسکوپیک مشاهده می‌شود (نازک و فیلم مانند/ ترکیب فیلم مانند و متراکم/متراکم) و همچنین الگوی قاعدگی بیمار (نرمال/هیپومنوره/آمنوره) به ۳ مرحله تقسیم می‌شود (۵).

درمان IUA در صورتی اندیکاسیون پیدا می‌کند که بیمار علامت‌دار باشد و یا قصد بارداری داشته باشد (۶). درمان استاندارد IUA، جدا کردن چسبندگی‌ها زیر دید مستقیم هیستروسکوپیک می‌باشد. هدف درمان جراحی، بازیابی سایز و شکل حفره رحم و عملکرد آندومتر و ایجاد باروری می‌باشد. معمولاً جهت نتایج

بهرتر درمان به‌دنبال هیستروسکوپیک از وسایل مکانیکال داخل رحمی (مانند بالون داخل رحمی یا IUD) و/یا مکمل هورمونی بعد از عمل استفاده می‌شود (۷، ۸). هیچ درمان دارویی به‌تنهایی برای از بین بردن چسبندگی‌ها وجود ندارد؛ اما از درمان هورمونی اغلب بعد از درمان هیستروسکوپیک، جهت تحریک ساخت و تثبیت آندومتر استفاده می‌شود. در حال حاضر گایدلاین مشخصی که بر اساس کارآزمایی بالینی اتفاقی و معتبر ارائه شده باشد، برای پیشگیری از چسبندگی مجدد بعد از درمان هیستروسکوپیک وجود ندارد و در عمل، اداره بیماران پس از هیستروسکوپیک بر اساس تجارب بالینی شخصی جراح و مطالعات محدود و case reports می‌باشد (۶).

با توجه به احتمال بالای بازگشت چسبندگی‌ها (۳۳٪) در موارد خفیف تا متوسط و ۶۶٪ در موارد شدید (۶) هدف از اداره بیماران بعد از درمان استاندارد هیستروسکوپیک، کاهش احتمال تشکیل مجدد چسبندگی‌ها و بهبود تشکیل مجدد آندومتر می‌باشد. رویکردهایی که در حال حاضر بدین منظور وجود دارند شامل: استفاده از وسیله مکانیکی که جلوی چسبندگی مجدد دیواره‌ها را بگیرد (مانند کاتتر و یا بالون داخل رحمی) و استروژن‌تراپی بعد از عمل جراحی است، ولی اطلاعات بالینی کافی در خصوص میزان تأثیر این روش‌ها در دسترس نیست (۹). در مورد زنانی که کنتراندیکاسیونی برای استفاده از استروژن ندارند، خطر استفاده از این روش پایین بوده و یافته‌ها نشان می‌دهند که استفاده از آن بعد از درمان هیستروسکوپیک (در مقایسه با عدم استفاده) پیامدهای بهتری به‌دنبال داشته است. از این رو دوز بالای استروژن توسط بسیاری از جراحان استفاده می‌شود. از این روش می‌توان در ترکیب با وسایل مکانیکی داخل رحمی نیز استفاده نمود (۱۰).

در حال حاضر توافقی در مورد دوز مؤثر و مناسب استروژن وجود ندارد (۸). در برخی مراکز دوز ۵ میلی‌گرمی (۲/۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز) استروژن کونژوگه یا ۸ میلی‌گرم استرادیول (۴ میلی‌گرم ۲ بار در روز) از روز بعد از هیستروسکوپیک برای ۳۰ روز تجویز می‌شود که در ۱۰ روز آخر، این رژیم در ترکیب با

¹ intrauterine adhesion

² American Fertility Society

پروژسترون (۱۰ میلی گرم مدروکسی پروژسترون یا ۲/۵ میلی گرم نوراتیندرن) می باشد (۱۱). برخی نیز از دوز ۲/۵ میلی گرم استروژن کونژوگه ۲ تا ۳ بار در روز همراه با پروژستین در هفته آخر برای ۲ یا ۳ سیکل استفاده می کنند (۱۰، ۱۲، ۱۳).

با در نظر گرفتن ریسک بالای بازگشت چسبندگی های داخل رحمی بعد از درمان هیستروسکوپیک و نبودن توافق در مورد دوز مناسب استروژن پس از هیستروسکوپیک، مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر با هدف بررسی میزان تأثیر دو دوز مختلف استروژن بعد از درمان آزاد کردن هیستروسکوپیک استاندارد چسبندگی در بیماران مبتلا به سندرم آشرمن و مقایسه این دو دوز با هم انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده طی مدت ۴ سال بین سال های ۱۳۹۶ لغایت ۱۴۰۰ بر روی زنان مبتلا به سندرم آشرمن در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شد. تمام بیمارانی که با علامت نازایی، الیگومنوره، آمنوره، دردهای لگنی و تشخیص سندرم آشرمن (بر اساس هیستروسالپینگوگرافی یا سونو هیستروگرافی) به کلینیک زنان ارجاع شده بودند و تمایل به درمان بیماری داشتند، وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: تشخیص چسبندگی طی هیستروسکوپیک در حد متوسط تا شدید بر اساس تقسیم بندی (انجمن باروری آمریکا)، عدم مشاهده پاتولوژی دیگر رحمی در معاینه لگنی و تصویربرداری، عدم سابقه سرطان ژنیتال، عدم سابقه توبرکولوز ژنیتال، عدم وجود کنتراندیکاسیون تجویز استروژن و رضایت به شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مشاهده پاتولوژی دیگر رحمی در هیستروسکوپیک، ایجاد عارضه در حین یا بعد از عمل (طی مدت بستری)، ایجاد عارضه پس از شروع هورمون درمانی، عدم تمایل به هیستروسکوپیک مجدد و عدم تمایل به ادامه همکاری با طرح بود.

مطالعه حاضر با رعایت اصول رازداری و محرمانگی انجام شد؛ به گونه ای که افراد دخیل در پژوهش به اطلاعات

شخصی بیماران مورد مطالعه دسترسی نداشته و جمع آوری و تجزیه و تحلیل اطلاعات بیماران بدون نام و با استفاده از کد انجام شد تا از افشای اطلاعات شخصی بیماران جلوگیری شود. تمام بیماران فارغ از گروه خود و بدون اعمال هیچ گونه تبعیضی، خدمات درمانی استاندارد را همچون سایر بیماران مراجعه کننده دریافت نموده و درمان زمینه ای و اصلی لازم برایشان تجویز گردید. ضمناً جهت شرکت در مطالعه هیچ هزینه و بار اضافی بر بیماران تحمیل نشد و تمامی مخارج اضافی، از محل بودجه طرح تأمین گردید. همچنین لازم به ذکر است که در ابتدای مطالعه و در بدو ورود بیماران به کارآزمایی، خلاصه ای از روند انجام پژوهش و اهداف آن تشریح شده و بیماران به خوبی توجیه شدند و به سؤالاتشان پاسخ داده شد و رضایت آگاهانه از بیماران اخذ گردید. بیماران آزاد بودند طی انجام مطالعه در هر زمان که مایل باشند، بدون نیاز به ارائه هیچ گونه توضیح یا دلیلی به خواست خود، پژوهش را ترک نمایند. این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره IR.MUMS.fm.REC.1395.365 رسید و در سامانه IRCT با کد IRCT20141230020486N3 ثبت گردید.

اطلاعات بیماران از جمله مشخصات دموگرافیک شامل شرح حال الگوی قاعدگی، وضعیت بارداری های قبلی و سابقه جراحی های قبلی رحم توسط یک پرسشگر (رزیدنت دوره فلوشیپ آندوسکوپیک زنان) در پرسشنامه ثبت گردید. تمام این بیماران کاندید انجام هیستروسکوپیک تشخیصی/درمانی شدند. عمل جراحی هیستروسکوپیک در اتاق عمل بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) توسط یک نفر جراح فلوشیپ آندوسکوپیک زنان با سیستم هیستروسکوپیک اشتورز قطر ۲/۹ میلی متر و تحت بیهوشی عمومی انجام گردید. در صورت مشاهده چسبندگی از نوع خفیف، آنومالی رحم یا پاتولوژی ماکروسکوپیک دیگر در کاویته رحم (به جز چسبندگی)، بیمار از مطالعه خارج می شد؛ و در صورت چسبندگی متوسط تا شدید و عدم مشاهده سایر پاتولوژی های ماکروسکوپیک رحمی طی هیستروسکوپیک، بیمار وارد طرح می گردید. طی جراحی هیستروسکوپیک،

چسبندگی‌ها تا حد امکان حذف شده و سپس یک سوند فولی اطفال به‌عنوان بالون داخل رحمی حاوی ۳ میلی‌لیتر نرمال سالین به‌مدت یک هفته جای‌گذاری می‌گردید. در صورت ایجاد عارضه طی عمل (مانند پرفوراسیون رحمی یا خونریزی غیرطبیعی یا عوارض بیهوشی)، بیمار از طرح خارج می‌گردید. سوند فولی به‌مدت ۷ روز باقی می‌ماند. بیماران توسط پرسشگر پس از ۴ ساعت ویزیت شده و در صورت علائم حیاتی نرمال و فقدان درد شدید و خونریزی، ترخیص می‌شدند. در صورت وضعیت ناپایدار بیمار مانند خونریزی غیرطبیعی یا علائم حیاتی غیرطبیعی، بیمار از طرح خارج می‌شد. در زمان ترخیص، جهت هورمون درمانی پس از عمل به‌منظور پیشگیری از چسبندگی بعدی، بیماران به‌صورت تصادفی (با استفاده از جدول کامپیوتری randomization) به دو گروه تقسیم شدند. به هر گروه پاکت‌های شماره‌گذاری شده مرتبط با همان گروه مشخص شده به‌صورت مهر و موم داده شد که با مراجعه هر بیمار به پاکت‌ها، نحوه درمان در وی مشخص شد. به گروه اول استروژن کونژوگه با دوز ۲/۵ میلی‌گرم روزانه و به گروه دوم ۵ میلی‌گرم روزانه (هر دو گروه به‌صورت منقسم در دو دوز) تجویز شد. طول دوره درمان هورمونی برای هر دو گروه ۳۰ روز مداوم بود و در ۱۰ روز آخر همراه با استروژن، ۱۰ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون روزانه نیز تجویز شد. پس از تکمیل دوره درمانی و ایجاد خونریزی و اتمام آن (و در صورت عدم خونریزی، با فاصله ۲ هفته از اتمام دارو)، تمام بیماران مجدداً تحت هیستروسکوپی قرار می‌گرفتند. در صورت ایجاد عارضه دارویی یا قطع خودبه‌خودی دارو، عدم تمایل بیمار به هیستروسکوپی مجدد و یا عدم تمایل بیمار به ادامه شرکت در تحقیق، بیمار از تحقیق خارج می‌شد. در هیستروسکوپی مجدد (second look)، وضعیت کواپته رحم از نظر شدت چسبندگی نسبت به هیستروسکوپی اول در همان بیمار (که در پرسشنامه ثبت شده بود) بررسی و مجدداً در پرسشنامه ثبت می‌گردید. در صورتی که چسبندگی رحمی رزکت شده در

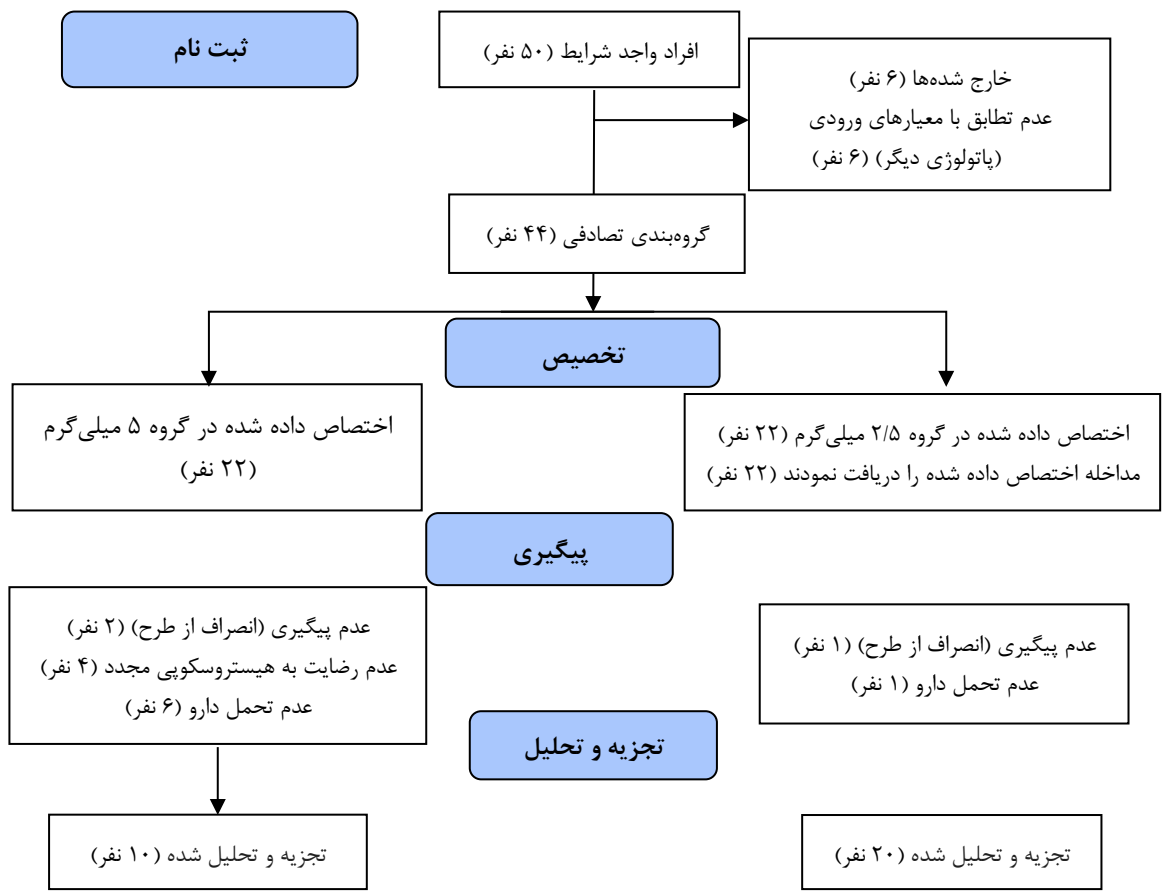
نوبت اول مجدداً به‌طور کامل یا نسبی برگشت کرده بود، به‌عنوان عدم پاسخ مناسب به دارو در نظر گرفته می‌شد و در صورتی که چسبندگی رزکت شده در نوبت قبل در همان وضعیت رزکت باقی‌مانده بود، به‌عنوان پاسخ مطلوب به درمان دارویی تلقی می‌گردید.

در نهایت برای مقایسه میزان تأثیر دو گروه دارویی (۲/۵ و ۵ میلی‌گرم روزانه استروژن کونژوگه) در پیشگیری از عود چسبندگی بعد از هیستروسکوپی، وضعیت چسبندگی در هیستروسکوپی دوم نسبت به عمل اول در همان بیمار مورد مقایسه و آنالیز آماری قرار گرفت و در نهایت دو گروه از این نظر با هم مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) انجام شد. به‌منظور مقایسه متغیرهای کمی، ابتدا به‌منظور بررسی شرایط پارامتریک از آزمون آماری شاپیروویلک استفاده شد. در صورتی که متغیر پارامتریک بود، از آزمون آماری تی مستقل و یا از آزمون معادل غیرپارامتریک (من‌ویتنی یو) جهت مقایسه بین دو گروه استفاده گردید. همچنین برای سنجش تغییرات قبل و بعد از مداخله از آزمون ویلکاکسون (به‌دلیل توزیع غیرنرمال متغیرها) استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این تحقیق، بر اساس دیاگرام کانسورت (تصویر ۱)، از ۵۰ بیمار مراجعه کننده با تشخیص سندرم آشرمن، ۴۴ نفر معیارهای ورود به مطالعه را داشتند که در هر گروه (بر اساس دوز دارو)، ۲۲ بیمار وارد شدند و در نهایت پس از خروج برخی بیماران مورد مطالعه به دلایل مختلف، ۳۰ بیمار به‌طور کامل بررسی شدند، به‌طوری‌که ۲۰ نفر (۶۶/۷٪) در گروه ۲/۵ میلی‌گرم روزانه استروژن کونژوگه و ۱۰ نفر (۳۳/۳٪) در گروه ۵ میلی‌گرم روزانه استروژن کونژوگه قرار داشتند.

جدول ۱ مشخصات دموگرافیک بیماران را نشان می‌دهد.



تصویر ۱- دیاگرام کونسورت

جدول ۱- مقایسه یافته‌های دموگرافیک در بیماران مبتلا به سندرم آشرمن

متغیر	گروه	گروه ۲/۵ میلی‌گرم (۲۰ نفر)	گروه ۵ میلی‌گرم (۱۰ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (سال)		۳۳/۷۲ ± ۵/۴۳	۳۳/۴۰ ± ۶/۰۹	**۰/۸۴۷
تعداد تولد زنده		۰/۸۴ ± ۰/۸۳	۱/۵۰ ± ۱/۰۳۵	***۰/۳۴۱
تعداد سقط		۱/۲۶ ± ۱/۴۸	۰/۴۰ ± ۰/۰۳۵	***۰/۰۴۳
داشتن مرده‌زایی		(/۳۷/۵۰) ۶	(/۱۰) ۱	*۰/۱۹۰
نازایی		(/۵۰) ۱۰	(/۴۰) ۴	
سقط مکرر		(/۲۰) ۴	(/۵۰) ۵	
علت مراجعه		(/۱۵) ۳	(/۱۰) ۱	*۰/۱۶۸
		(/۱۰) ۲	-	
		(/۵) ۱	-	
علت زمینه‌ای چسبندگی (آشرمن)		(/۶۵) ۱۳	(/۴۰) ۴	*۰/۳۴۷
		(/۳۵) ۷	(/۶۰) ۶	
دفعات کورتاژ (میانگین ± انحراف معیار)		۱/۰۸ ± (۰/۷۹)	۰/۵۰ ± (۰/۵۳۵)	***۰/۱۵۹
سزارین		(/۵۷/۱۴) ۴	(/۶۶/۶۶) ۴	*۰/۵۰۲
میومکتومی		(/۴۲/۸۶) ۳	(/۳۳/۳۳) ۲	
شدت چسبندگی پیش از درمان		(/۳۰) ۶	(/۲۰) ۲	*۰/۱۲۷
		(/۷۰) ۱۴	(/۸۰) ۸	

* تست دقیق فیشر، ** آزمون تی تست، *** آزمون من ویتنی یو

میانگین سنی بیماران در گروه استروژن ۲/۵ میلی گرم برابر $33/72 \pm 5/43$ و در گروه ۵ میلی گرم برابر $33/40 \pm 6/09$ سال بود. میانگین تعداد تولد زنده در گروه استروژن ۲/۵ میلی گرم $0/84 \pm 0/83$ و در گروه استروژن ۵ میلی گرم $1/50 \pm 1/035$ بود. همچنین میانگین تعداد موارد سقط در گروه ۲/۵ میلی گرم برابر $1/26 \pm 1/48$ و در گروه ۵ میلی گرم $0/40 \pm 0/035$ بود. بر اساس نتایج آزمون من ویتنی، دو گروه از نظر تعداد تولد زنده اختلاف آماری معنی داری نداشتند ($p=0/241$)، اما تعداد سقط در گروه ۲/۵ میلی گرمی استروژن به طور معنی داری بیشتر بود ($p=0/043$). همچنین تعداد ۷ نفر از بیماران سابقه مرده زایی را ذکر می کردند که بر اساس نتایج آزمون فیشر، دو گروه مورد مطالعه از نظر تعداد مرده زایی اختلاف آماری معنی داری نداشتند ($p=0/190$). بیشترین علت مراجعه بیماران در هر دو گروه، نازایی ($46/67\%$) بود که از نظر علت مراجعه، با استفاده از آزمون فیشر دو گروه اختلاف آماری معنی داری با هم نداشتند ($p=0/168$). شایع ترین علت ایجاد چسبندگی رحمی (آشرمن) در گروه ۲/۵ میلی گرم، کورتاژ ($66/67\%$) و در گروه ۵ میلی گرم، سایر اعمال جراحی رحمی (60%) بود؛ با این وجود بر اساس نتایج آزمون فیشر، دو گروه از نظر علت آشرمن اختلاف آماری معناداری نداشتند ($p=0/347$). میانگین تعداد دفعات

کورتاژ در جمعیت مورد مطالعه $0/93 \pm 0/77$ بود که دو گروه اختلاف آماری معنی داری با هم نداشتند ($p=0/159$). عمل سزارین (75%) شایع ترین دلیل جراحی بروز آشرمن در مجموع بود که بر اساس نتایج آزمون فیشر، اختلاف آماری معنی داری با هم نداشتند ($p=0/502$).

از نظر شدت چسبندگی، در کل بیماران چسبندگی شدید، بیشترین فراوانی را داشت (70%). همچنین در هر گروه چسبندگی شدید بیشتر بود، ولی با استفاده از آزمون فیشر، دو گروه از این نظر اختلاف آماری معنی داری نداشتند ($p=0/127$).

در مجموع، دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای دموگرافیک و مخدوشگر مرتبط شامل سن، علت مراجعه، علت زمینه ای بروز آشرمن، شدت چسبندگی و تکنیک جراحی اختلاف آماری معناداری نداشتند ($p>0/05$).

در بررسی پیامد درمانی (جدول ۲)، شدت چسبندگی در هیستروسکوپی مجدد و پاسخ به درمان (مقایسه شدت چسبندگی در هیستروسکوپی دوم نسبت به اول) در دو گروه بررسی شد که بر اساس نتایج، از نظر شدت چسبندگی ($p=0/858$) و پاسخ به درمان ($p=0/714$) بین دو گروه اختلاف معناداری وجود نداشت.

جدول ۲- مقایسه پیامدهای درمان هیستروسکوپی آشرمن در دو گروه با دوز درمانی متفاوت استروژن

متغیر	گروه		سطح معنی داری
	گروه ۲/۵ میلی گرم (۲۰ نفر)	گروه ۵ میلی گرم (۱۰ نفر)	
تعداد (درصد)			
عدم چسبندگی	۱۰ (50%)	۲ (20%)	۰/۸۵۸
	۱ (5%)	-	
	۳ (15%)	۲ (20%)	
شدت چسبندگی پس از درمان	۶ (30%)	۶ (60%)	۰/۷۱۴
	۹ (45%)	۵ (50%)	
پاسخ به درمان	۱۱ (55%)	۵ (50%)	۰/۷۱۴
	مناسب	نامناسب	

* تست دقیق فیشر، ** آزمون تی تست، *** آزمون من ویتنی یو

بحث

در مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور حاضر که بر روی ۳۰ زن مبتلا به آشرمن و با هدف مقایسه تأثیر درمانی دوز استروژن کونژوگه در درمان چسبندگی بین دو گروه ۲/۵ میلی گرم و ۵ میلی گرم استروژن کونژوگه انجام شد، از نظر شدت چسبندگی ($P=0/858$) و پاسخ به درمان ($P=0/714$) بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری معناداری وجود نداشت و نیز با توجه به بالاتر بودن میزان عدم تحمل دارو در گروه با دوز بالا، به نظر می‌رسد به منظور کاهش عوارض ناشی از مصرف استروژن کونژوگه، می‌توان در درمان مبتلایان به آشرمن، از استروژن کونژوگه با دوز پایین‌تر بهره برد.

استروژن اغلب جهت بهبود پرولیفراسیون آندومتر و ترمیم آندومتر بعد از جراحی استفاده می‌شود. استفاده از استروژن قبل و بعد از جراحی چندین فایده دارد. قبل از جراحی استروژن سبب حداکثر رشد آندومتر شده و اجازه می‌دهد جراحی در فاز پرولیفراتیو انجام شود. بعد از جراحی نیز جهت تحریک آندومتر برای ادامه پرولیفراسیون مورد احتیاج است (۱۴).

در مطالعه گذشته‌نگر مایرس و همکار (۲۰۱۲) استفاده از استروژن طولانی‌مدت قبل و بعد از جراحی هیستروسکوپیک چسبندگی رحمی، با افزایش پرولیفراسیون آندومتر و استفاده از سونوگرافی جهت کمک به جدا کردن چسبندگی‌ها حین جراحی و جای‌گذاری بالون رحمی حین جراحی و جای‌گذاری IUD مسی بعد از خروج کاتتر رحمی جهت حفظ جدایی دیواره‌های حفره رحمی و جدایی چسبندگی‌های مجدد در بیماران با سندرم آشرمن شدید با پروگنوز ضعیف، نتیجه خوبی را به همراه داشت (۱۵).

اطلاعات اندکی در مورد دوز و مدت ایده‌آل تجویز هورمون وجود دارد. اطلاعات به‌دست آمده در مورد اینکه کدام دوز بیشترین فایده و کمترین عارضه و ریسک را دارد، واضح نیست. در مطالعه رابینسون و همکاران (۲۰۰۸)، در دوره‌ای ۲۵ روزه، ۲/۵ میلی گرم استروژن کونژوگه روزانه همراه با ۱۰ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات در ۵ روز آخر برای درمان بیماران استفاده شد (۱۶).

در مطالعه دیگر، دوز ۶ میلی گرم روزانه استرادیول والرات به مدت ۲۱ روز به همراه مدروکسی پروژسترون استات ۶ میلی گرم در روز طی ۷ روز آخر تجویز شد. در این مطالعه که با هدف بررسی مقایسه‌ای IUD و کاتتر داخل رحمی در پیشگیری ثانویه از تشکیل چسبندگی داخل رحمی بعد از هیستروسکوپیک انجام شد، هر دو اثرات مشابه داشتند (۱۷).

یکی از نقاط ضعف مطالعه حاضر، تعداد کم بیماران مورد مطالعه بود که توصیه می‌شود مطالعه با حجم نمونه بیشتر انجام گردد.

نقطه ضعف دیگر مطالعه، عدم بررسی یافته‌های سونوگرافی قبل از عمل بیماران بود که توصیه می‌گردد این مورد در مطالعات بعدی بررسی گردد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، بعد از لیز هیستروسکوپیک چسبندگی‌های متوسط و شدید در سندرم آشرمن، به منظور پیشگیری از عود چسبندگی پس از عمل، از نظر شدت چسبندگی و پاسخ به درمان بین دو گروه (استروژن روزانه ۲/۵ میلی گرم و ۵ میلی گرم) اختلاف آماری معناداری وجود نداشت.

از طرف دیگر، با توجه به بالاتر بودن میزان عدم تحمل دارو در گروه با دوز بالاتر، به نظر می‌رسد به منظور کاهش عوارض ناشی از مصرف استروژن کونژوگه، در صورت قطعی شدن این نتیجه توسط سایر مطالعات با تعداد نمونه بیشتر، شاید بتوان در درمان پیشگیرانه پس از عمل بیماران مبتلا به سندرم آشرمن، از استروژن کونژوگه با دوز پایین‌تر بهره برد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی وجود نداشت.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

در ابتدای مطالعه و در بدو ورود بیماران به کارآزمایی، خلاصه‌ای از روند انجام پژوهش و اهداف آن تشریح شده و بیماران به‌خوبی توجیه شدند و به سؤالاتشان

پاسخ داده شد و رضایت آگاهانه از بیماران اخذ گردید. بیماران آزاد بودند طی انجام مطالعه در هر زمان که مایل باشند، بدون نیاز به ارائه هیچ‌گونه توضیح یا دلیلی به خواست خود، پژوهش را ترک نمایند. این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره IR.MUMS.fm.REC.1395.365 رسید و در سامانه IRCT با کد IRCT20141230020486N3 ثبت گردید.

منابع

1. Touboul C, Fernandez H, Deffieux X, Berry R, Frydman R, Gervaise A. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Fertility and Sterility* 2009; 92(5):1690-3.
2. Naghshineh E, Rouholamin S, Derakhshandeh Z. Hormone therapy with or without platelet-rich plasma (PRP) for treatment Asherman syndrome; A randomized clinical trial. *Advanced Biomedical Research* 2023; 12(1):17.
3. Klein SM, García CR. Asherman's syndrome: a critique and current review. *Fertility and sterility* 1973; 24(9):722-35.
4. Schenker JG. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996; 65(1):109-13.
5. Roge P, D'Ercole C, Cravello L, Boubli L, Blanc B. Hysteroscopic management of uterine synechiae: a series of 102 observations. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology* 1996; 65(2):189-93.
6. Fuchs N, Smorgick N, Ami IB, Vaknin Z, Tovbin Y, Halperin R, et al. Intercoat (Oxiplex/AP gel) for preventing intrauterine adhesions after operative hysteroscopy for suspected retained products of conception: double-blind, prospective, randomized pilot study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2014; 21(1):126-30.
7. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Erturan E, Burak F, et al. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2000; 7(3):351-4.
8. Kelley AS, Giuliani E, Schon SB. Secondary Prevention of Intrauterine Adhesions Following Hysteroscopic Surgery in Women With Asherman Syndrome: Is Something Better Than Nothing?. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2020; 63(2):320-6.
9. Orhue AA, Aziken ME, Igbefoh JO. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2003; 82(1):49-56.
10. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome—one century later. *Fertility and sterility* 2008; 89(4):759-79.
11. Adhesions AD. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49(6):944.
12. Taylor HS, Pal L, Sell E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
13. AAGL Elevating Gynecologic Surgery j. abbott@ unsw. edu. au. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *Gynecological Surgery* 2017; 14(1):6.
14. Farhi J, Bar-Hava I, Homburg R, Dicker D, Ben-Rafael Z. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. *Human Reproduction* 1993; 8(7):1143-4.
15. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertility and sterility* 2012; 97(1):160-4.
16. Robinson JK, Colimon LM, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertility and sterility* 2008; 90(2):409-14.
17. Lin XN, Zhou F, Wei ML, Yang Y, Li Y, Li TC, et al. Randomized, controlled trial comparing the efficacy of intrauterine balloon and intrauterine contraceptive device in the prevention of adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis. *Fertility and sterility* 2015; 104(1):235-40.



The effect of different doses of estrogen to prevent adhesion recurrence after hysteroscopic lysis in Asherman's syndrome:

A randomized clinical trial study

Leili Hafizi¹, Seyedeh Azam Pourhoseini², Golrokh Sherafati³, Mona Jafari^{3*}

1. Professor, Department of obstetrics & Gynecology, Fellowship of Gynecology Laparoscopy, Supporting of the Family and the Youth of Population Research Core, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Associate Professor, Department of obstetrics & Gynecology, Fellowship of Gynecology Laparoscopy, Supporting of the Family and the Youth of Population Research Core, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. Gynecologist, Department of obstetrics & Gynecology, Fellowship of Gynecology Laparoscopy, Supporting of the Family and the Youth of Population Research Core, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Received: Jan 24, 2024 Accepted: Apr 27, 2024

Introduction: Intrauterine adhesion is a condition that can lead to infertility, amenorrhea, repeated abortion in the patient, and the treatment of these patients is usually associated with many challenges. The present study was performed with aim to compare the effect of two different doses of estrogen to prevent the recurrence of adhesions after hysteroscopic lysis in Asherman's syndrome.

Methods: This randomized controlled clinical trial study was performed on 30 patients with moderate and severe Asherman's syndrome in Imam Reza Hospital of Mashhad, 2017-2021. Patients underwent hysteroscopy to remove adhesions. For all patients, an intrauterine balloon was placed after the operation and then they were treated with estrogen for 30 days and medroxyprogesterone 10 mg daily for the last 10 days. Patients were randomly assigned to two groups of estrogen 2.5 mg and 5 mg daily. After the end of the treatment period, with hysteroscopy again, the state of the uterine cavity was checked and the response to the treatment was compared in terms of the return of adhesions and its intensity in the two groups. Data were analyzed using SPSS software (version 26) and Shapiro-Wilk and Mann-Whitney U statistical tests. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The most common cause of Asherman in the 2.5 mg group was curettage (60%) and in the 5 mg group, other surgeries (60%). The two groups had no statistically significant difference in terms of confounding variables including age, cause of Asherman's disease and severity of adhesions ($p=0.714$). In examining the response to treatment, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of adhesion severity in repeated hysteroscopy ($p=0.858$) and response to treatment ($p=0.714$).

Conclusion: For the prevention of recurrence of intrauterine adhesions (Asherman's syndrome) after hysteroscopic lysis of adhesions, the dose of 2.5 mg of Conjugated estrogen was as effective as the dose of 5 mg of estrogen.

Keywords: Asherman syndrome, Hysteroscopy adhisolysis, Uterine adhesion

► Please cite this article as:

Hafizi L, Pourhoseini SA, Sherafati G, Jafari M. The effect of different doses of estrogen to prevent adhesion recurrence after hysteroscopic lysis in Asherman's syndrome: A randomized clinical trial study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(2):1-9. DOI: 10.22038/IJOGI.2024.74507.5851