

اثر تجویز متفورمین بر تخمک‌گذاری و بارداری در سندرم

تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات

(بیمارستان شریعتی، سال ۸۱ - ۱۳۸۰)

دکتر لیلا صفدریان (استادیار)، دکتر نجمه مطهری (دستیار)

گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: یکی از ویژگیهای اصلی بیماران مبتلا به PCOS (Poly Cystic Ovary Syndrome)، ناباروری به علت عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. یکی از داروهای مؤثر و البته مورد بحث در تخمک‌گذاری و بارداری در این بیماران متفورمین می‌باشد. ما در این مطالعه میزان اثربخشی متفورمین را بر تخمک‌گذاری و بارداری در زنان مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات را بررسی نمودیم و نیز عوامل احتمالی مؤثر بر پاسخ‌دهی را نیز مدنظر داشتیم.

مواد و روشها: این مطالعه که به صورت یک مطالعه توصیفی (Case series) طراحی شده است ۳۱ زن مبتلا به PCOS مقاوم به درمان با کلومیفن سیترات مراجعه کننده به درمانگاه زنان و نازایی بیمارستان شریعتی در طی سالهای ۸۰ و ۸۱ را از طریق روش نمونه‌گیری غیرتصادفی ساده انتخاب و بررسی نموده است. داده‌های مربوط به پروفایل هورمونی و ویژگی‌های زمینه‌ای، تخمک‌گذاری و بارداری و عوارض دارویی در بیماران جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: در ۱۹ زن (۶۱/۳٪) تخمک‌گذاری و در ۹ زن (۲۹٪) بارداری مشاهده گردید. تخمک‌گذاری با سن و مدت ناباروری ارتباط معنادار داشت (به ترتیب $P = ۰/۰۴۴$ و $P = ۰/۰۰۲$). باردار شدن نیز با سن و مدت زمان ناباروری ارتباط معنادار آماری داشت. (به ترتیب $P = ۰/۰۲۸$ و $P = ۰/۰۲۷$). در ۶ نفر (۱۹/۴٪) از بیماران عارضه گوارشی (تهوع یا اسهال) دیده شد.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد که استفاده متفورمین در بیماران مقاوم به کلومیفن، سیترات در القاء تخمک‌گذاری و بارداری مؤثر باشد ولی وجود عوارض گوارشی به عنوان عامل بازدارنده در مصرف این دارو نیز باید مدنظر قرار گیرد.

مقدمه

در مورد استفاده از متفورمین و اثربخشی آن محدودیت‌هایی نیز مطرح گردیده است. J. Micheal نشان داد که متفورمین به تنهایی در ۴۰٪ بیماران و همراه با کلومیفن سیترات تا ۶۰٪ بیماران مؤثر بوده است و عوارض گوارشی آن یک عامل بازدارنده مهم در استفاده از آن می‌باشد (۲). در مطالعه Scott S مشخص شد که تجویز متفورمین در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات در تمام موارد مؤثر نخواهد بود و از یک بیمار تا بیمار دیگر متفاوت خواهد بود (۹).

J Song با مطالعه خود اذعان نمود که پاسخ کلینیکی به متفورمین در ماه اول معمولاً خیلی ناچیز است و در اکثر زنانی که مبتلا به PCOS هستند پس از ۶ ماه درمان با متفورمین وضعیت تخمک‌گذاری و کارکرد تخمدان و مقاومت به انسولین یا هر دو در آنها بهبود می‌یابد. ولی تمام زنان PCOS به درمان با متفورمین پاسخ نمی‌دهند. افزایش دوز متفورمین از می‌توان از زنانی که اصلاً پاسخ نداده‌اند در نظر داشت (۱۰).

با توجه به اختلاف نظرهای موجود و عدم انجام مطالعه مشابه در ایران ما تصمیم گرفتیم که اثر تجویز متفورمین را در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به درمان با کلومیفن سیترات را بر وقوع تخمک‌گذاری و بارداری مطالعه نماییم و عوامل مؤثر بر پاسخ‌دهی به متفورمین را نیز بررسی کنیم.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی از نوع interventional study (مداخله‌ای) می‌باشد که کلیه بیماران مبتلا به pcos مقاوم به درمان با کلومیفن سیترات مراجعه کننده به درمانگاه زنان و نازایی بیمارستان شریعتی در طی سالهای ۸۰ و ۸۱ را مورد بررسی قرار داده است.

معیارهای ورود

۱- تشخیص PCOS بر اساس معیارهای زیر بوده است:
یافته‌های بالینی: به صورت اختلالات پرئود (اولیگوآموره) یا آمنوره) هیرسوتیسم، نازایی، آکنه، پوست چرب یافته‌های آزمایشگاهی: شامل سطح بالای آندروژن، افزایش LH و افزایش نسبت LH/FSH

عدم تخمک‌گذاری تقریباً عامل ۴۰٪ نازایی زنان می‌باشد. بسیاری از این زنان که مبتلا به عدم تخمک‌گذاری هستند دارای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشند (۱). این سندرم تا ۶٪ زنان در سن بارداری را مبتلا می‌نماید (۲). از درمانهای بسیار رایج در بیماران مبتلا به PCOS و عدم تخمک‌گذاری، استفاده از کلومیفن سیترات می‌باشد که در حدود ۷۵٪ تا ۸۰٪ بیماران به این درمان پاسخ می‌دهند (۳). درمانهای جایگزین از قبیل گونادوتروپین‌ها مطرح می‌باشند که بعلت عوارض به ویژه ریسک چندقلویی کمتر مورد توجه بوده‌اند.

یکی از پاتوژن‌های مطرح در PCOS، هیپرانسولینمی می‌باشد. متفورمین که یک داروی مؤثر در دیابت غیر وابسته به انسولین می‌باشد و برای اولین بار در سال ۱۹۹۴ برای درمان PCOS از آن استفاده شد (۴). بعد از آن مطالعات زیادی در مورد میزان اثربخشی آن در درمان PCOS طراحی و انجام شده است و اثر متفورمین روی علائم بالینی و سونوگرافی بیماری، هورمونهای مختلف، وقوع تخمک‌گذاری، وقوع بارداری و تداخل اثر آن با دیگر داروهای مؤثر در PCOS مثل کلومیفن سیترات و گونادوتروپین‌ها بررسی گردیده است، البته نتایج متفاوتی گزارش شده است. Fleming R و همکارانش معتقدند که درمان با متفورمین به طور معناداری فراوانی تخمک‌گذاری را افزایش می‌دهد و همچنین فاکتورهای خطر بیماریهای قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد و کلاً در زنان مبتلا به اولیگوآموره و PCOS مفید است (۱). نتایج مطالعات Batukan C و Sturrock N نشان می‌دهند که در بیماران PCO، متفورمین میزان LH، Sex hormone binding globulin و آندروژن‌های تخمدانی را کاهش می‌دهد و هیپرانسولینمی را تصحیح می‌کند. متفورمین نیز باعث منظم شدن قاعدگی زنان و تخمک‌گذاری آنها می‌شود (۵،۶). در مطالعه Nestler و نیز مطالعه Yarali H مشخص گردید که پاسخ تخمدان به کلومیفن سیترات در زنان چاق مبتلا به PCOS زمانی که متفورمین نیز تجویز شود افزایش می‌یابد (۷،۸).

شد. بیماران در روز بیستم جهت تعیین پروژسترون و در روزهای ۱۵ تا ۲۰ جهت سونوگرافی تخمدان، جهت بررسی شواهد تخمک‌گذاری مراجعه می‌کردند. در صورت عدم تخمک‌گذاری به بیماران ۱۰۰ mg کلومیفن روزانه به مدت ۵ روز داده می‌شد. پروژسترون سرم در روزهای ۲۰ یا ۲۱ هر سیکل کلومیفن اندازه‌گیری می‌شد. با تخمک‌گذاری، دوز روزانه کلومیفن تغییری نمی‌یافت اما با عدم تخمک‌گذاری و عدم پاسخ به دوز ۱۰۰ mg در سیکل اول، دوز کلومیفن به ۱۵۰ mg در سیکل دوم تغییر می‌یافت. یک مجموع سه سیکل تخمک‌گذاری، حاملگی یا عدم تخمک‌گذاری هنگامی که دوز ۱۵۰ mg داده می‌شد دخالت بیماران را در این مطالعه کامل می‌کرد. اگر تست حاملگی مثبت بود متفورمین ادامه نمی‌یافت. شواهد حاملگی با بررسی β Human Chorionic (β hCG) و Gonadotropin و سونوگرافی ترانس واژینال بررسی می‌گردید.

ملاحظات اخلاقی

براساس مطالعات انجام شده متفورمین یک داروی پایین آورنده قند خون از گروه Biguanamides می‌باشد که جذب روده‌ای داشته و نیمه عمری در حدود ۱/۵ الی ۳ ساعت برای آن گزارش شده است. این دارو با دوزهای بالا در افراد نرمال باعث ایجاد هیپوگلیسمی نمی‌شود. این دارو از نظر FDA جزء گروه B داروهاست و هیچ گونه اثر تراژدیک در *in vitro* برای آن گزارش نشده است.

علاوه بر این با بررسی بیماران از نظر مشکلات قلبی، کلیوی، کبدی (موارد ممنوعیت مصرف متفورمین) احتمال ایجاد عوارض به حداقل رسانیده شده بود. ملاحظات اخلاقی طرح کاملاً رعایت شده بود.

پس از جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS Ver ۱۱ آنالیز آنها صورت گرفت. علاوه بر محاسبه آمارهای توصیفی ارتباط بین تخمک‌گذاری و بارداری با هر یک از متغیرهای زمینه‌ای و مستقل، مشتمل بر سن، وزن، BMI، نوع و مدت ناباروری وضعیت هورمونی قبل از شروع درمان بررسی گردید. برای بررسی این ارتباطها از تست‌های

یافته‌های سونوگرافی: به صورت بزرگی تخمدانها و وجود فولیکولهای ۱۰-۲۰ mm بیش از ۱۰ عدد در یک یا هر دو تخمدان.

۲- مقاوم به درمان با کلومیفن سترات یعنی این که بیمار علی‌رغم تجویز ۱۵۰ mg کلومیفن سترات در دوره ۵ روزه از روز ۳ الی ۷ سیکل، تخمک‌گذاری مشاهده نشده باشد. (عدم تخمک‌گذاری به صورت اختلالات قاعدگی، سیکلهای ۳۵ روزه، منفی بودن تست حاملگی، کمتر بودن پروژسترون میدلوتنال فاز از ۴ ng/dl و عدم وجود فولیکول بالغ در روز ۱۴ سیکل قاعدگی در سونوگرافی مشخص می‌شود)

۳- طبیعی بودن عملکرد تیروئید و سطح پرولاکتین

۴- هیستروسالپنگوگرافی طبیعی

۵- طبیعی بودن آنالیز مایع اسپرم همسر فرد.

معیارهای خروج

۱- وجود نارسایی کبدی، کلیوی یا بیماری قلبی -عروقی

۲- وجود بیماری دیابت قندی طبق معیارهای American diabetic association

۳- مصرف داروهای مؤثر روی ترشح و عمل انسولین

برای اعمال معیارهای ورود و خروج کلیه بیماران مراجعه کننده با شرایط منطبق با مطالعه از نظر مشکلات کلیوی (با آزمایش Blood Urea Nitrogen (BUN), Cratenin (Cr)، کبدی (Liver Function Test) LFT و قلبی و عروقی مورد بررسی قرار گرفتند. پرولاکتین و TSH و OH ۱۷ پروژسترون سرم نیز بررسی شد. اسپرم کانت همسران بیماران نیز مورد ملاحظه قرار گرفت. از تمام بیماران خواسته می‌شد که پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن در شب قبل، صبح بعد از ساعت ۸ الی ۱۲ صبح به درمانگاه مراجعه کنند.

برای این بیماران پس از بررسی قد و وزن، سن، مدت و نوع ناباروری و علائم PCOS، گلوکز خون تعیین گردید. علاوه بر این آزمایشات هورمونی روز سوم سیکل قاعدگی شامل LH، FSH، پروژسترون، استرادیول و تستوسترون آزاد و DHEA-S نیز بعمل آمد. سپس با ۷۵ گرم گلوکز (Oral OGCT) Glucose Challenge Test در کلیه بیماران صورت گرفت. برای بیماران متفورمین با دوز ۳، ۵۰۰ mg بار در روز (مجموع دوز روزانه ۱۵۰۰ mg) به مدت ۷ هفته شروع

Chi-Square و Fisher exact و t-test و تست نرمالیتی Kolmogorov smirnov استفاده شد.

مشکلات و محدودیتها

۱- کم بودن بیماران در دسترس جهت ورود به مطالعه
 ۲- پیگیری نمودن بیماران از نظر پاسخ به درمان که برای این مشکل بیماران توضیحات لازم جهت شرکت در مطالعه و ادامه حضور در آن داده شد و آدرس و مشخصات کامل بیماران جمع‌آوری گردید.
 ۳- عدم همکاری آزمایشگاه در اندازه‌گیری انسولین سرم از دیگر مشکلات این طرح بود که متأسفانه تا پایان اجرای طرح حل آن میسر نشد.

یافته‌ها

در این مطالعه کلاً ۳۱ زن مبتلا به PCOS و نابارور و مقاوم به درمان با کلومیفن سترات تحت درمان با متفورمین فرار گرفتند. میانگین سنی بیماران $26.7 \pm 4/4$ سال و در محدوده ۱۹ تا ۳۹ سال بود. از ۳۱ زن، ۲۶ زن ناباروری اولیه ($83/8\%$) و ۵ زن ($16/1\%$) ناباروری ثانویه داشتند. مدت ناباروری به طور متوسط $2/7 \pm 4/75$ سال و در محدوده ۱ تا ۱۲ سال بود. متوسط وزن بیماران در ابتدای ورود به مطالعه، $80/7 \pm 11/9$ کیلوگرم (از ۴۷ تا ۹۸ کیلوگرم) و متوسط BMI این بیماران $31 \pm 3/9$ (۲۰/۹ تا ۳۷/۹) بود. فراوانی هر یک از علائم بالینی و وجود شواهد PCOS در سونوگرافی بیماران بررسی گردید. قاعدگی نامنظم در ۲۱ نفر ($67/7\%$)، هیرسوتیسم در ۱۷ نفر ($54/8\%$)، آکنه در ۷ نفر ($22/6\%$) و شواهد سونوگرافی PCOS در ۲۸ نفر ($90/3\%$) وجود داشت. قبل از شروع درمان با متفورمین در این بیماران نسبت غلظت LH/FSH ، تستوسترون و (DHEAS) Dehydroepiandrosterondione sulfate به ترتیب $3/7 \pm 0/9$ ، $0/2 \text{ mg/dl}$ ، $0/98 \pm 24 \mu\text{g/dl}$ بود. پس از اتمام دوره درمان در ۱۹ زن ($61/3\%$) تخمک‌گذاری و در ۹ زن (29%) بارداری مشاهده شد. البته پس از تجویز متفورمین به تنهایی در بیماران هیچ مورد تخمک‌گذاری دیده نشد ولی پس از تجویز کلومیفن سترات همراه با متفورمین نتیجه فوق حاصل آمد.

اثر عوامل مختلف روی تخمک‌گذاری و بارداری بررسی شد. ارتباط بین تخمک‌گذاری با سن بیمار در بدو مراجعه، وزن، BMI و مدت ناباروری سنجیده شد که سن بیمار و مدت زمان ناباروری با تخمک‌گذاری ارتباط معنادار آماری داشتند. در جدول شماره ۱ ارتباط بین سن، مدت زمان ناباروری و BMI و وزن با تخمک‌گذاری به طور خلاصه آمده است.

از ۱۹ بیماری که در آنها تخمک‌گذاری رخ داده بود، ۱۷ نفر ($89/5\%$) ناباروری اولیه و ۲ نفر ($10/5\%$) ناباروری ثانویه داشتند، در حالیکه در ۱۲ بیماری که تخمک‌گذاری دیده نشد، ۹ بیمار (75%) ناباروری اولیه و ۳ بیمار (25%) ناباروری ثانویه داشتند. تفاوت مشاهده شده از نظر آماری غیرمعنادار بود (تست Fishers exact و $P = 0/35$).

ارتباط بین تخمک‌گذاری (پاسخ به درمان) با غلظت هورمونهای تستوسترون و DHEAS و نسبت LH به FSH در ابتدای مطالعه بررسی شد. در بیمارانی که تخمک‌گذاری رخ داده بود، متوسط غلظت تستوسترون $0/3 \pm 0/8$ بود در حالیکه در بیمارانی که تخمک‌گذاری رخ نداده بود، غلظت تستوسترون $0/8 \pm 1/3$ بود. این تفاوت مشاهده شده از نظر آماری غیرمعنادار بود (تست t ، $1/03 = t$ و $P = 0/31$).

میانگین غلظت DHEA-S سرم در بیماران تخمک‌گذاری کرده، $60 \pm 202/2$ و در بیماران بدون تخمک‌گذاری 70 ± 1 بود این تفاوت نیز از نظر آماری معنادار نبود (تست t و $P = 0/99$ و $t = 0/13$).

نسبت LH به FSH در بیماران تخمک‌گذاری کرده، $1/8 \pm 3/1$ و در بیماران بدون تخمک‌گذاری $1/8 \pm 4/6$ بود. این تفاوت حاصل شده از نظر آماری معنادار نبود (تست t و $Pvalue = 0/46$ و $t = 0/75$).

اثر عوامل مختلف روی بارداری بررسی شد. ارتباط بین بارداری با سن بیمار در بدو مراجعه، وزن، BMI و مدت ناباروری سنجیده شد که سن بیمار و مدت زمان ناباروری با بارداری ارتباط معنادار آماری وجود داشت. در جدول شماره ۲ ارتباط هر یک از متغیرهای سن، مدت زمان ناباروری، BMI و وزن با بارداری شدن به طور خلاصه آمده است.

جدول شماره ۱- توزیع تخمک گذاری بر حسب هر یک از متغیرهای سن، مدت ناباروری، BMI و وزن در بیماران مورد مطالعه

متغیر	تخمک گذاری	تخمک گذاری		Pvalue	مقدار t
		تخمک گذاری	عدم تخمک گذاری		
		میانگین ± SD	میانگین ± SD		
سن		۲۵/۴ ± ۴/۵	۲۸/۷ ± ۳/۶	۰/۰۴۴	۲/۱۴
مدت زمان ناباروری (سال)		۳/۶ ± ۱/۹	۶/۵ ± ۲/۹	۰/۰۰۲	۳/۳
BMI (Kg/m ²)		۳۰/۵ ± ۴	۳۱/۸ ± ۳/۱	۰/۴	۰/۸۷
وزن (kg)		۷۷/۷ ± ۱۲/۸	۸۵/۳ ± ۹/۱	۰/۰۰۹	۱/۷۷

*کلاً در ۱۹ نفر تخمک گذاری اتفاق افتاد و ۱۲ بیمار تخمک گذاری رخ نداد.

** برای مقایسه بین دو گروه از تست t استفاده شده است.

*** P < ۰/۰۰۵ معنادار می باشد.

جدول شماره ۲- توزیع بارداری بر حسب هر یک از متغیرهای سن، مدت ناباروری، BMI و وزن در بیماران مورد مطالعه

متغیر	بارداری	بارداری		Pvalue	مقدار t
		بارداری	عدم بارداری		
		میانگین ± SD	میانگین ± SD		
سن		۲۴ ± ۳/۲	۲۷/۸ ± ۴/۴	۰/۰۲۸	۲/۳۵
مدت زمان ناباروری (سال)		۳/۶ ± ۰/۹	۵/۳ ± ۲/۹	۰/۰۲۷	۲/۳۵
BMI (Kg/m ²)		۳۰/۲ ± ۶/۱	۳۱/۳ ± ۲/۸	۰/۶۳	۰/۵
وزن (kg)		۷۷ ± ۱۷/۵	۸۲/۱ ± ۹/۲	۰/۵	۰/۸

* از مجموع ۳۱ بیمار، ۹ بیمار باردار و ۲۲ بیمار غیرباردار بودند.

** برای مقایسه از تست پارامتری t استفاده شده است.

غیرمعنادار بود (تست t و مقادیر t به ترتیب: ۰/۸، ۰/۲، ۰/۱۸، ۰/۷۵ و مقادیر Pvalue به ترتیب: ۰/۸۳، ۰/۴۳، ۰/۴۶، ۰/۵۰).
در ۳۱ بیمار بررسی شده فقط در ۶ نفر (۱۹/۴٪) از بیماران تهوع و در یک نفر (۳/۲٪) اسهال دیده شد ولی در هیچ بیماری اسیدوز لاکتیک گزارش نگردید.

بحث

یکی از پاتوژنهای مطرح در PCOS، هیپرانسولینمی می باشد (۵). متفورمین که یک داروی مؤثر در دیابت غیروابسته به انسولین است، به تازگی در درمان عدم تخمک گذاری در بیماران PCOS استفاده می شود. مکانیسم اثر این دارو به نظر می رسد که با کاهش انسولین سرم، LH و گلوبولین متصل شونده به هورمونهای جنسی و آندروژنهای تخمدانی باشد (۷). در بعضی از مطالعات دیده شده است که

از ۹ بیماری که باردار شده بودند ۲ نفر (۲۲/۲٪) ناباروری ثانویه داشتند، در حالیکه از ۲۲ نفر باقیمانده، ۳ نفر (۱۳/۶٪) ناباروری ثانویه داشتند ولی این تفاوت از نظر آماری غیرمعنادار بود (تست Fisher exact و P = ۰/۶).

ارتباط بین وقوع بارداری (پاسخ به درمان) با غلظت هورمونهای تستوسترون، DHEAS و نسبت LH به FSH در ابتدای مطالعه بررسی شد. در بیماران باردار شده میانگین غلظت سرمی هورمونهای تستوسترون و DHEA-S و نسبت LH به FSH به ترتیب ۰/۴ ± ۰/۹، ۵۵ ± ۱۷/۸ و ۲/۷ ± ۱/۷ بود در حالیکه در بیمارانی که باردار نشده بودند، متوسط غلظت سرمی هورمونهای تستوسترون و DHEA-S و نسبت LH به FSH به ترتیب ۰/۶ ± ۱/۱، ۵۶ ± ۲/۱۵، ۴/۲ ± ۱/۹ بود. این تفاوت های مشاهده شده بین غلظت های هورمونی تستوسترون و DHEA-S و نسبت LH به FSH از نظر آماری

(۱۰)، Fleming R (۱) و Yarali H (۸) و Sturrock (۵) بهتر بود ولی از نتایج مطالعه Ibanez L (۱۶) و Batukan C (۶)، Vandermolen (۱۴) ضعیفتر بود. که به شرایط بیماران، سن، BMI و متوسط وزن آنها و دیگر عوامل مرتبط وابسته است.

در این مطالعه، در ۹ زن (۲۹٪) از ۳۱ بیمار شواهد بارداری مشاهده شد. در واقع ۹ زن (۴۷/۴٪) از ۱۹ زنی که تخمک‌گذاری در آنها رخ داده بود باردار شدند که نتیجه این مطالعه از مطالعات Micheal J (۲)، Yarali H (۸)، Butokan (۶) ضعیفتر و بهتر از نتایج مطالعه Sony J (۱۰) بود.

در این بررسی از عوامل مؤثر بر تخمک‌گذاری فقط سن و مدت زمان ناباروری با تخمک‌گذاری ارتباط داشت. ولی علیرغم بیشتر بودن BMI و وزن در بیمارانی که تخمک‌گذاری ننموده بودند، ارتباط معنادار آماری مشاهده نشد که شاید بدلیل عدم کفایت حجم نمونه باشد. چونکه در بسیاری از مطالعات پایین‌تر بودن BMI یک عامل مهم در پاسخ به متفورمین گزارش شده است (۱۰).

در بررسی عوامل مؤثر بر بارداری فقط سن و مدت زمان ناباروری با بارداری مرتبط بودند.

در مطالعه ما کلاً در ۶ نفر تهوع و ۱ نفر اسهال دیده شد. که این میزان عوارض از مطالعه Michael J که در ۳۹٪ عارضه دیده شده بود کمتر بود.

متفورمین در بیمارانی که مقاوم به درمان با کلومیفن سیترات بوده‌اند، موجب افزایش پاسخ تخمدان به کلومیفن سیترات نیز گردیده است (۱۱) و در نهایت فراوانی تخمک‌گذاری و حاملگی را در بیماران PCOS افزایش داده است (۲). البته میزان پاسخ‌دهی به تجویز متفورمین به عوامل خاصی وابسته می‌باشد. مثلاً میزان پاسخ‌دهی با افزایش BMI و وزن کاهش می‌یابد (۵). متفورمین در هیرسوتیسم و چاقی بیماران مبتلا به PCOS اثری ندارد و بیشتر روی تخمک‌گذاری، مرتب شدن عادت ماهیانه و بارداری تأثیر داشته است (۹). استفاده از متفورمین یک سری محدودیت‌هایی نیز دارد که شامل ممنوعیت تجویز آن در بیماران کبدی، کلیوی و مبتلا به مشکلات قلبی و عروقی است (۱۰). علاوه بر این، عوارض گوارشی متفورمین باعث می‌شود که بعضی از بیماران از ادامه درمان با آن صرف‌نظر نمایند. اسهال، تهوع از عوارض شایع‌تر آن است. اسیدوز لاکتیک نیز از مواردی است که باید در مصرف متفورمین به آن توجه داشت (۲).

بیماران در مطالعه ما ۳۱ زن نابارور مبتلا به PCOS مقاوم به درمان با کلومیفن سیترات و در گروه سنی ۱۹ تا ۳۹ سال بودند. متوسط BMI $31 \pm 3/9$ kg/m² بود که بیماران انتخاب شده در مطالعه ما از نظر سن و BMI تقریباً مشابه با اکثر مطالعات بودند (۲،۱).

از ۳۱ زن مورد مطالعه پس از ۷ هفته درمان با متفورمین، ۱۹ زن (۶۱/۳٪) تخمک‌گذاری ثبت گردید که این آمار از نتایج مطالعه Michel J (۲) lamarka A (۱۱)، Song J

منابع

1. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb; 87(2): 569-74.
2. Micheal J, Anita pierce, Sandra C, John E, Buster D. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertile steril* 2002 Apr; 77(4): 669-73.
3. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS, Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-Insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin invest.* 1995; 96: 520-7.
4. Diamanti-Kanarakis E, Kaulic, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on Insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol metab* 1997; 82: 4075-79.
5. Sturrock N, Lannon B, Fay T. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Bri J Cli pharmaco* 2002 May; 53(5): 469-73.
6. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2001; 265: 124-7.
7. Nestler JE, Jakubwicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998, 338: 1876-80.
8. Yarali H, Yildiz BO, Demiroglu A, Zeynelogly HB, Yigit N, Bukulmez, Korayz. Co administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant Polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002 Feb; 17(2): 289-94.
9. Scott S, Pereloe M, Plaermo G. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a review of therapeutic rational and reproductive outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Aug; 91(2): 135-41.
10. Song J, Shen H, Li J, Huang Z, Zhang Y. Effects of metformin on the plasminogen activator system, endocrine, metabolic profiles in patients with polycystic ovary syndrome and clomiphene resistant cases. *Zhonghua FU chan Ke Za Zhi.* 2002 Feb; 37(2): 86-9.
11. Lamarca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, Deleov, Effects of Metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil steril* 1999 Dec; 72(6): 985-9.
12. Seli, Emre, Duleba, Antoni J. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 Jun; 14(3): 245-54.
13. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
14. Vandermolen D, Ratts V, Evans W, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertile steril* 2001 Feb; 75(2): 310-5.
15. Karrison T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on Insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol metab* 1998; 87: 4160-67.
16. Ibanez L, Vallas C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Additive effects of Insulin sensitizing and anti-androgen treatment in young nonobese women with hyperinsulinism, hyper androgenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun; 87(6): 287-4.