

بررسی روند بارداری حین مصرف متفورمین در زنان باردار با سابقه ناباروری به علت سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)

فرناز سهرابوند (M.D.)^۱، ملک منصور اقصی (M.D.)^۱، فدیة حق اللہی (M.Sc.)^۲، مریم باقری (M.Sc.)^۲، مامک شریعت (M.D.)^۳،
اشرف آل یاسین (M.D.)^۱، فرید زایری (Ph.D.)^۳

۱- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران، تهران، ایران.
۳- گروه آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) در ۲۰-۲۵٪ زنان در سنین باروری دیده می شود و از علائم بالینی شایع آن می توان به مقاومت به انسولین، عدم تخمک گذاری به دلیل هیپراندرژنیسم و در نتیجه ناباروری اشاره کرد. همچنین در صورت ایجاد بارداری احتمال بروز سقط خودبخودی افزایش می یابد. این مطالعه با هدف بررسی اثر تداوم مصرف متفورمین تا پایان سه ماهه اول بارداری بر روند بارداری انجام شد.

روش بررسی: تعداد ۷۶ زن با سابقه ناباروری به علت PCOS که در طی سال های ۸۴-۱۳۸۳ تحت درمان های ناباروری همراه با مصرف متفورمین بوده و باردار شده بودند در سه کلینیک مجزا تحت پروتکل های خاص درمانی به سه گروه A (مصرف متفورمین تا پایان هفته ۸ بارداری)، گروه B (مصرف متفورمین تا پایان هفته ۱۲ بارداری) و گروه C (قطع مصرف متفورمین بلافاصله پس از تشخیص بارداری یعنی هفته ۶-۵ بارداری) قرار گرفته، پیامد و عوارض بارداری و جنینی تا انتهای بارداری و زایمان مورد بررسی قرار گرفتند. پس از جمع آوری داده ها در نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۹ نخیره و فرضیه های طرح از طریق آزمون های آماری t ، مک نمار، ANOVA و Kruskal Wallis بررسی شدند. $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

نتایج: میانگین سنی نمونه ها $28/72 \pm 2/07$ سال و مدت ناباروری $3/28 \pm 2/19$ سال، نمایه توده بدنی $25/7 \pm 5/28 \text{ kg/m}^2$ و سابقه سقط $0/40 \pm 0/75$ بود. رابطه آماری معنی داری بین سابقه سقط قبلی و بروز سقط فعلی با کاهش سقط در گروه B از ۴۰٪ به ۸٪ با آزمون مک نمار ($p < 0/01$) و در گروه A از ۳۲٪ به ۴٪ ($p = 0/002$) مشاهده شد. در گروه C علیرغم کاهش میزان سقط از ۲۳/۸٪ به ۴/۲٪ این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین هیچ مورد ناهنجاری جنینی در گروهها مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به مطالعه فعلی و مرور مطالعات قبلی به نظر می رسد مصرف متفورمین علاوه بر اثرات درمانی در ناباروری، در صورت تداوم مصرف در طول بارداری می تواند اثرات مفیدی نیز بر روند بارداری داشته باشد. اثبات اثرات مفید متفورمین در بارداری و بی ضرر بودن مصرف آن مستلزم انجام طرح های تحقیقاتی با ثبت اطلاعات دقیق در حجم نمونه زیادی از بیماران PCOS، با توجه به طول مدت مصرف متفورمین قبل از بارداری و ادامه آن در طول بارداری و ثبت دقیق پیامد بارداری می باشد.

کلید واژگان: ناباروری، سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، متفورمین، بارداری، سقط خودبخودی، ناهنجاری های جنینی، دیابت بارداری.

مسئول مکاتبه: دکتر فرناز سهرابوند، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، انتهای بلوار کشاورز، تهران، ایران.

پست الکترونیک: a3064@sina.tums.ac.ir

زمینه و هدف

سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)^۱ از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز است که در ۲۰-۲۰٪ جمعیت زنان در سنین باروری دیده می‌شود (۱).

از تابلوهای بالینی شایع در سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مقاومت به انسولین، هیپراندرژنیسم، عدم تخمک‌گذاری و متعاقباً ناباروری است. از سوی دیگر زنان مبتلا در خطر بالای ابتلا به دیابت، آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشند. استفاده از داروهای حساس‌کننده به انسولین مانند متفورمین منجر به کاهش سطح انسولین و متعاقب آن کاهش سطح LH و آندروژنها، بازگشت سیکل‌های منظم قاعدگی و تخمک‌گذاری می‌گردد (۱،۲).

در زنان مبتلا به PCOS که غالباً به داروهای القاء‌کننده تخمک‌گذاری چون کلومیفن نیز مقاوم می‌باشند، استفاده از داروی متفورمین همراه با کلومیفن تأثیرات درمانی مثبت قابل توجهی ایجاد می‌کند (۲).

علاوه بر شیوع بیشتر ناباروری در بیماران مبتلا به PCOS، به علت بروز هیپراندرژنیسم و افزایش مقاومت به انسولین، در صورت بروز بارداری احتمال بروز سقط خودبه‌خودی در این بیماران افزایش نشان می‌دهد (۳،۴).

با توجه به اثرات درمانی قابل توجه متفورمین در کاهش انسولین و آندروژن در این بیماران به نظر می‌رسد تجویز و ادامه درمان متفورمین تا پایان سه ماهه اول (پایان ۱۲ هفته بارداری) می‌تواند اثر قابل توجهی در کاهش میزان سقط‌های خودبه‌خودی و در نتیجه بهبود روند بارداری داشته باشد (۲،۴).

اگرچه سابق بر این، مصرف متفورمین و به طور کلی داروهای خوراکی درمان دیابت در دوران بارداری، غیرمجاز تلقی شده و آنها را تراتوژن می‌دانستند؛ اما اکنون تحقیقات وسیع انجام شده بر روی نمونه‌های

حیوانات آزمایشگاهی و همچنین مطالعات کارآزمایی روی نمونه‌های انسانی نشان داده است که مصرف متفورمین در دوران بارداری خطر ناهنجاری‌های جنینی و عوارض جنینی و مادری را افزایش نمی‌دهد. به عبارتی این دارو به عنوان تنها داروی خوراکی ضد دیابت غیر تراتوژن شناخته شده است (۵-۸).

مطالعات Thatcher و Koren و همکاران نشان می‌دهد که متفورمین دارای اثرات قابل توجه در درمان بیماران PCOS به صورت افزایش میزان بارداری است. همچنین ادامه مصرف متفورمین در دوران بارداری در مطالعات فوق نشان‌دهنده پیامد بهتر بارداری بدون افزایش در ناهنجاری‌های جنینی است (۹،۱۰).

لذا بررسی پیامد بارداری در حین درمان با متفورمین و مقایسه نتایج آن با افرادی که متفورمین را با شروع بارداری قطع نموده‌اند، ضروری به نظر می‌رسد. همچنین اثبات بی‌خطر بودن مصرف آنها از نظر تراتوژن بودن و عوارض حین بارداری می‌تواند عامل مؤثری در ایجاد اطمینان خاطر پزشک و بیمار در استفاده از منافع چشمگیر آن گردد. با توجه به اینکه در رابطه با مدت مصرف متفورمین در حین بارداری و اثرات احتمالی آن بر جنین و روند بارداری اطلاعات موجود محدود است، این مطالعه با هدف بررسی اثر ادامه تجویز متفورمین در بارداری تا آخر هفته ۱۲ بر میزان سقط‌های خودبخودی و همچنین مقایسه آن با تجویز تا هفته ۸ و قطع آن بلافاصله پس از تشخیص بارداری انجام شد.

روش بررسی

در مطالعه حاضر ۷۶ زن با سابقه ناباروری به علت ابتلاء به PCOS که در سال ۸۴-۱۳۸۳ تحت درمان‌های ناباروری همراه با متفورمین باردار شده بودند، پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران، با داشتن شرایط ورود به مطالعه پس از ابراز تمایل به

1- Polycystic Ovary Syndrome

و در گروه C، مصرف متفورمین با تشخیص بارداری (۵-۶ هفته بارداری، ۲۶ نفر) قطع شد. سپس گروه‌ها از نظر عوارض و روند بارداری تا زایمان مورد بررسی قرار گرفتند.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعات در بانک اطلاعاتی نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۹ ذخیره شده و تحت نظر کارشناس آمار، آمارهای استنباطی و تحلیلی در سطح معنی‌داری ۹۵٪ با استفاده از آزمون‌های t ، χ^2 ، مک نمار، ANOVA و Kruskal Wallis استخراج شد.

نتایج

تعداد ۷۶ نمونه مورد مطالعه (در سه گروه درمانی) به صورت مداخله درمانی با متفورمین به میزان 500mg خوراکی سه بار در روز (1500mg روزانه)، با پروتکل ذکر شده تا پایان بارداری و زایمان مورد بررسی قرار گرفتند. جدول یک توزیع مشخصات دموگرافیک نمونه‌ها را در ۳ گروه فوق به تفصیل نشان می‌دهد. براساس نتایج فوق تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر مشخصات زمینه‌ای وجود نداشت.

در جدول ۱، متغیرهای کمی مربوط به گروه‌های شرکت‌کننده در مطالعه در قبل از ورود به مطالعه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند و گروه‌ها از این نظر همگن بودند. در جدول ۲ نیز تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه‌ها از نظر تغییرات ایجاد شده در متغیرهای کمی در حین بارداری پس از ورود به مطالعه مشاهده نگردید.

همکاری و شرکت در این طرح تحقیقاتی و تکمیل فرم رضایت نامه اخلاقی در سه کلینیک مجزا (کلینیک ناباروری بیمارستان ولی عصر (عج)، کلینیک درمان ناباروری امید و یک مطب شخصی) مورد مصاحبه توسط پرسشگران آموزش دیده قرار گرفتند و در پرونده آنان متغیرهایی چون سوابق مامایی، سابقه ناباروری، روش تحریک تخمک‌گذاری، عوارض و شکایات دوران بارداری از نمونه‌ها سؤال شده، نمایه توده بدنی و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک از تک تک نمونه‌ها گرفته شد و در پرسشنامه آنها به دقت درج گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان باردار با سابقه ناباروری به علت PCOS (براساس معیار Rotterdam و تأیید شده توسط پزشک) بود که قبل از بارداری همزمان با درمان‌های تحریک تخمک‌گذاری تحت درمان با متفورمین نیز بودند. معیار خروج، عدم تمایل بیمار به ادامه مصرف دارو در دوران بارداری بود.

معیار Rotterdam وجود ۲ مورد از ۳ مورد علائم عدم تخمک‌گذاری و اولیگواوولاسیون، علائم شیمیایی یا بالینی هیپرآندروژنیسم و نمای پلی‌کیستیک تخمدان جزء ملاک تشخیص PCOS می‌باشند (۱۸).

در مرحله بعد مصرف متفورمین (Glucophage, MerckSante, France) به میزان 500mg خوراکی سه بار در روز (1500mg)، در بیماران در دو گروه، گروه A تا هفته ۸ بارداری (۲۵ نفر) و گروه B تا هفته ۱۲ بارداری (۲۵ نفر) ادامه یافت

جدول ۱- شاخص‌های آماری متغیرهای کمی گروه‌های تحت مطالعه قبل از درمان در زنان نابارور مبتلا به PCOS. ۸۴-۱۳۸۳

گروه‌ها	سن (سال)	مدت ناباروری* (سال)	سقط (سابقه)*	تعداد فرزندان زنده*	BMI*	فشارخون دیاستولیک**	
						فشار خون سیستولیک** (mmHg)	فشارخون دیاستولیک** (mmHg)
گروه A (n=۲۵)	۲۸/۷۲±۳/۰۷	۲/۵۵±۱/۰۴	۰/۴۴±۰/۷۱	۰/۲±۰/۴۰	۲۵/۱۹±۱۶/۳۹	۱۱۱/۳۰±۱۰/۱۳	۷۲/۶۰±۶/۸۸
گروه B (n=۲۵)	۲۶/۸۰±۳/۸۸	۴/۰۷±۲/۴۶	۰/۴۸±۰/۶۵	۰/۲±۰/۲	۲۷/۵۵±۵/۱۷	۱۱۱/۴۵±۸/۲۷	۷۰±۶/۵۹
گروه C (n=۲۶)	۲۷/۹۶±۵/۷۰	۳/۵۳±۲/۵۲	۰/۳۰±۰/۶۱	۰/۱۵±۰/۳۶	۲۴/۵±۳/۱۷	۱۱۱/۲۰±۹/۱۶	۷۰±۸/۴۵
جمع (n=۷۶)	۲۸/۷۲±۳/۰۷	۳/۳۸±۲/۱۹	۰/۴۰±۰/۶۵	۰/۱۲±۰/۳۴	۲۵/۷±۵/۲۸	۱۱۱/۳۱±۹/۰۷	۷۱±۷/۳۶
P-value	۰/۱۱۵	۰/۷۵	۰/۴۷	۰/۳۰	۰/۵۱	۰/۹۹۵	۰/۴۵۳

* kruskal wallis ** ANOVA

جدول ۲- شاخص‌های آماری متغیرهای کمی در گروه‌های تحت مطالعه پس از درمان در زنان نابارور مبتلا به PCOS، ۸۴-۱۳۸۳

متغیرهای کمی (M±SD)							گروه‌ها
وزن نوزاد (g)	BS (mg/dl)	FBS (mg/dl)	افزایش وزن در سه ماهه سوم (kg)	افزایش وزن در سه ماهه دوم (kg)	افزایش وزن در سه ماهه اول (kg)	مجموع افزایش وزن در طول بارداری (kg)	
۳۱۶۴/۵۶±۳۸۱/۴۲	۸۸/۶۴±۹/۷۵	۸۷±۹/۸۴	۴/۶۸±۲/۶۴	۶/۴۳±۳/۳۰	۲/۱۲±۱/۶۶	۱۲/۷۳±۴/۷۶	گروه A (n=۲۵)
۳۲۴۲/۶۰±۳۲۶/۴۹	۸۶/۹۶±۱۱/۴۹	۸۶±۱۰/۴	۵/۲۹±۲/۳۴	۶/۵±۳/۲۵	۲/۶۶±۲/۶	۱۴/۵۰±۵/۸۹	گروه B (n=۲۵)
۳۰۶۱/۵۶±۴۵۹/۱۴	۸۳/۵±۹/۰	۸۲±۸/۱۷	۶/۰۲±۳/۲۴	۶/۱۵±۲/۹۴	۲/۴±۲/۷	۱۴/۴۰±۵/۰۸	گروه C (n=۲۶)
۳۱۵۲/۳۰±۳۹۷/۵۵	۸۶/۵۰±۱۰/۳۲	۸۵±۹/۵۸	۵/۳۵±۲/۷۹	۶/۳۹±۳/۱۲	۲/۴±۲/۳۸	۱۳/۹۱±۵/۲۶	جمع (n=۷۶)
۰/۲۸۱	۰/۲۶۴	۰/۲۱۵	۰/۲۶	۰/۹۰	۰/۷۲	۰/۴۴	P-value

لازم به ذکر است آزمون‌های آماری t بین میانگین BMI، بروز سقط فعلی و سابقه سقط در داخل هر سه گروه رابطه معنی‌داری را نشان نداد.

در این مطالعه از ۷۶ مورد بارداری بررسی شده، در مجموع (سه گروه) ۴ مورد سقط و ۷۲ مورد زایمان ترم مشاهده گردید و وزن هنگام تولد نوزادان در سه گروه به طور متوسطه $3152/30 \pm 397/55$ GR بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نگردید. همچنین در هیچ یک از گروه‌ها موردی از ناهنجاری جنینی دیده نشد.

بروز فشار خون دوره بارداری (PIH) در گروه A و B هر یک ۲ مورد (۸٪) و در گروه C یک مورد (۴٪) گزارش گردید که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در بین سه گروه مشاهده نگردید.

چنانچه مشاهده می‌شود در سه گروه از نظر مقایسه متغیرهای کمی فوق با انجام دو آزمون Kruskal-Wallis و ANOVA اختلاف آماری معنی‌داری گزارش نگردید.

سه گروه از نظر سن، طول مدت ناباروری، BMI قبل از بارداری، تعداد بارداری، تعداد فرزندان، سابقه سقط و فرزند زنده همسان بودند و با انجام آنالیز واریانس اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نگردید. پس از درمان در گروه‌های تحت مطالعه، از نظر متغیرهای کمی، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نگردید.

در مطالعه فعلی سابقه سقط قبلی و سقط در بارداری فعلی در هر یک از گروه‌ها به طور مجزا و بین گروهی بررسی شد.

در گروه A، ۸ مادر در بارداری قبلی خود سقط داشتند اما در بارداری زمان مطالعه فقط یک مورد از آنها مجدداً سقط نمود؛ به عبارتی میزان سقط در طی درمان با متفورمین از ۳۲٪ به ۴٪ تقلیل یافت. آزمون آماری مک نمار با $p < 0/01$ این رابطه را معنی‌دار نشان داد.

در گروه B با ۱۰ مورد سقط در سابقه پزشکی خود با مصرف متفورمین در بارداری جاری دو مورد سقط مشاهده گردید. به عبارتی میزان سقط در حضور درمان با متفورمین از ۴۰٪ به ۸٪ تقلیل یافت. آزمون مک نمار با $p = 0/002$ این رابطه را معنی‌دار نشان می‌دهد؛ به عبارتی مداخله درمانی متفورمین به‌طور معنی‌داری میزان سقط در این گروه را نیز کاهش داد.

در گروه C نیز که ۶ مادر در بارداری قبلی خود سقط داشتند در زمان مطالعه فقط یک مورد از آنها مجدداً سقط را تجربه نمودند. به عبارتی میزان سقط از ۲۳/۱٪ به ۴/۲٪ تقلیل یافت. آزمون آماری مک نمار این رابطه را معنی‌دار نشان نداد. به عبارتی در اثر عدم مداخله درمانی با متفورمین میزان سقط علیرغم کاهش نسبت به سابقه سقط قبلی تفاوت قابل توجهی نداشت.

آزمون مک نمار در مقایسه سه گروه با یکدیگر با در نظر گرفتن سابقه سقط قبلی و پیامد سقط فعلی نیز رابطه معنی‌داری را نشان نداد.

کاهش میزان سقط چشمگیر بوده و حتی از میزان سقط در کل جامعه کلی که ۱۵-۱۰٪ می‌باشد (۵،۱۳،۱۴) کمتر است.

در مقایسه بین گروهها علیرغم این که آنالیز بین گروهی تفاوت معنی‌داری را در کاهش سقط نشان نمی‌دهد، با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد ادامه مصرف متفورمین تا هفته‌های ۸ و ۱۲ بارداری، نسبت به گروه قطع متفورمین مؤثرتر عمل نموده باشد.

براساس نظر Glueck، کاهش در تعداد سقط ناشی از کاهش مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI)^۳ است که منجر به بهبود لانه‌گزینی می‌گردد (۸).

Jakubowicz معتقد است، متفورمین جریان خون رحمی را افزایش می‌دهد (۳) و براساس نظر Thatcher و همکاران علت کاهش میزان سقط، کیفیت بهتر جنین ایجاد شده در اثر بهبود وضعیت تخمک‌گذاری بیمار و متعاقباً کیفیت بهتر بارداری می‌باشد (۹).

در رابطه با BMI که ارتباط آن با افزایش خطر سقط نشان داده شده است (۱۵) و با توجه به این که در مطالعه فعلی، میانگین BMI در سه گروه همسان شده بود (جدول ۱) و همچنین در داخل گروهها با و بدون سابقه سقط، اختلاف معنی‌داری در میانگین BMI مشاهده نگردید؛ به نظر می‌رسد که متفورمین با مکانیسمی غیر از تأثیر روی وزن مادران، در کاهش موارد سقط عمل می‌نماید.

در ارتباط با دیابت دوران بارداری (GDM)^۴ مطالعات نشان می‌دهد که خانم‌های PCOS در معرض خطر ابتلا بیشتر به GDM هستند (۲۶٪) (۹-۶). که با مصرف متفورمین میزان آن به ۴٪ کاهش می‌یابد (۲۱، ۲۰).

در مطالعه حاضر از آنجایی که فقط ۲ مورد تست غربالگری دیابت GCT^۵ مختل (۱ مورد در گروه A و ۱ مورد در گروه C) مشاهده گردید و سایر نمونه‌ها GCT

میانگین افزایش کلی وزن مادر در طول دوره بارداری در سه گروه $12/91 \pm 5/26$ kg، میانگین قند خون غیرناشتا (BS)^۱ مادران در سه گروه $10/32 \pm 8/50$ mg/dl و میانگین قند خون ناشتا (FBS)^۲ در سه گروه $85 \pm 9/58$ mg/dl گزارش گردید.

بحث

استفاده از داروهای حساس‌کننده به انسولین مانند متفورمین منجر به کاهش سطح انسولین و متعاقب آن کاهش سطح LH و آندروژنها و بازگشت سیکل‌های قاعدگی منظم و تخمک‌گذاری می‌گردد و لذا امروزه در درمان بیماران PCOS تقریباً در اکثر موارد تجویز می‌شود. از آنجایی که در صورت بروز بارداری در بیماران PCOS، میزان سقط بیش از سایر بارداریها می‌باشد. مطالعات متعددی در زمینه اثرات ادامه مصرف متفورمین بر روند بارداری صورت گرفته است (۱۲-۱۰، ۲۳).

در مطالعه Glueck در ۷۲ بیمار PCOS که قبل از مصرف متفورمین در دوران بارداری در ۱۰۰ بارداری ۶۲ مورد سقط گزارش نمودند (۶۲٪) پس از ادامه مصرف متفورمین در طی بارداری میزان سقط به ۱۷٪ کاهش یافت (۲۱).

همچنین، در مطالعه Khatlab که روی ۲۰۰ بیمار PCOS، با ادامه مصرف متفورمین تا انتهای بارداری که در ۱۲۰ نمونه مورد و ۸۰ نمونه کنترل صورت گرفت، میزان سقط یا از دست دادن جنین به طور قابل توجهی در گروه مورد کمتر بود (از ۳۶/۳٪ به ۱۱/۶٪ کاهش یافت) (۱۴).

مطالعه حاضر که در سه گروه درمانی انجام گرفت، نشان داد که در گروه با مصرف متفورمین تا هفته ۸ بارداری (گروه A) و تا هفته ۱۲ بارداری (گروه B)،

3- Plasmingen Activator Inhibitor

4- Gestational Diabetes Melitus

5- Glucose Challenge Test

1- Blood Sugar

2- Fasting Blood Sugar

از سوی دیگر بررسی‌های تجربی روی حیوانات، عبور نسبی متفورمین از جفت را نشان می‌دهد (۱۱). در همین رابطه بر طبق مطالعه Charles و همکاران (۱۲) عبور متفورمین از جفت، ممکن است عوارضی در نوزاد نظیر چاقی و مقاومت به انسولین ایجاد نماید که ناشناخته می‌باشد. لذا با توجه به روند رو به افزایش ادامه مصرف متفورمین در طی بارداری و اثرات سودمند احتمالی آن (۲۱)، جهت اطمینان از بی‌خطر بودن آن بر جنین و روند بارداری لازم است مطالعات وسیع‌تری انجام گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعه فعلی و مرور مطالعات قبلی به نظر می‌رسد مصرف متفورمین علاوه بر اثرات مفید در درمان ناباروری، در صورت تداوم مصرف در طول بارداری بتواند اثرات مفیدی بر روند بارداری داشته باشد. با اینحال به نظر می‌رسد، اثبات اثرات مفید متفورمین در بارداری و بی‌ضرر بودن مصرف آن مستلزم انجام طرح‌های تحقیقاتی با ثبت اطلاعات دقیقتر و حجم نمونه‌های زیادتری از بیماران PCOS، با توجه به طول مدت مصرف متفورمین قبل از بارداری و ادامه آن در طول بارداری و ثبت دقیق پیامد بارداری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران به شماره قرارداد ۹۰۷۴/۱۳۲ مورخ ۸۲/۱۲/۲۸ می‌باشد. از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج) و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران کمال تشکر را داریم.

طبیعی داشتند. لذا ارزیابی GCT بر مبنای مدت زمان درمان با متفورمین از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در ارتباط با PIH، مطالعات حاکی از آن است که خانم‌های مبتلا به PCOS دارای ریسک بالاتری برای ابتلا به فشار خون حاملگی هستند (۶،۷). مطالعه Mikola و همکاران نشان داده که بیماران PCOS در صورت ادامه مصرف متفورمین در بارداری مبتلا به PIH نمی‌گردند و در مطالعه Glueck تنها ۵/۲٪ مصرف‌کنندگان متفورمین در طول دوران بارداری به PIH مبتلا شدند (۱۶،۱۹).

در مطالعه فعلی، PIH در گروه A و B هر یک ۲ مورد (۸٪) و در گروه C یک مورد (۴٪) گزارش گردید که با توجه به شیوع PIH در ایران و جهان (۷-۵٪)، تقریباً شیوع آن در حد کل جامعه است (۱۷). البته اظهار نظر قطعی در مورد ارتباط PCOS و PIH در مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر میسر می‌گردد.

در مطالعه فعلی از ۷۶ مورد بارداری بررسی شده، اکثر موارد منجر به زایمان ترم شده و وزن هنگام تولد نوزادان در سه گروه در طیف طبیعی ($3000 \pm 300gr$) قرار داشت. اگرچه مقایسه میانگین وزن تولد نوزاد در گروه B نسبت به دو گروه دیگر تقریباً ۱۰۰ گرم از گروه A و ۲۰۰ گرم از گروه C بیشتر بود.

مصرف متفورمین در طول بارداری و بیماران با دیابت بارداری (GDM) اگرچه اخیراً توسط FDA مجاز شناخته شده است ولی سالیان متمادی این دارو به عنوان دارویی تراتوژن تلقی می‌شد. ولی بررسیها نشان می‌دهد ادامه مصرف آن در سه ماهه اول بارداری با خطر آنومالی جنینی همراه نمی‌باشد. چنانکه مقالات مروری Koren و همکاران در پنج مطالعه کوهورت مجزا نشان داد که متعاقب مصرف متفورمین هیچگونه افزایشی در آنومالی نوزادان دیده نمی‌شود (۵،۱۰،۱۹،۲۱). در مطالعه حاضر نیز هیچگونه ناهنجاری در جنین‌های متولد شده مشاهده نگردید.

References

- 1- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078-82.
 - 2- Glueck CJ, Philips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75(1):46-52.
 - 3- Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentratins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;(86):1026-33.
 - 4- Elder AT, Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J, Jones P, Yate P, Jones GC. Contraindication to the use of metformin. *BMJ.* 2003;326(7379):8-9.
 - 5- Mathew HM. Use of metformin in endocrinopathy other than diabetes. *BMJ.* 2003;326:10-1.
 - 6- Jakubowicz DJ, Luorono MJ, Jakubowicz S, Robert KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the poly cystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):524-9.
 - 7- Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftsring M, Sieve L, Wang P. Height, weight and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19 (6):1323-30.
 - 8- Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, Wang P. Metformin administration and laparoscopic ovarian drilling improve ovarian response to clomiphene citrate (CC) in oligoanovulatory CC-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2005;63(6):631-5.
 - 9- Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril.* 2006;85(4):1002-9.
 - 10- Koren G, Gilbert C, Valois M. Metformin use during the first trimester of pregnancy. Is it safe?. *Can Fam Physician.* 2006;52(2):171-2.
 - 11- Hughes RC, Gardiner SJ, Begg EJ, Zhang M. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Diabet Med.* 2006;23(3):323-6.
 - 12- Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006;28(1):67-72.
 - 13- Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health.* 2000;90 (9):1452-4.
 - 14- Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, AI-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(12):680-4.
 - 15- Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2606-9.
 - 16- Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(2):226-9.
- ۱۷- مطالعه برآورد بار بیماریها، دفتر گسترش و توسعه وزارت بهداشت، درمان، آموزش پزشکی، معاونت سلامت، ۱۳۸۴.
- 18- The Rotterdam ESHRE/Asrm-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1): 41-7. Review.
 - 19- Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2004;21(8):829-36.
 - 20- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy through pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77 (3):520-5.
 - 21- Brock B, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O, Rungby J. Is metformin therapy for polycystic ovary syndrome safe during Pregnancy?. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96(6):410-2.