

اثر متفورمین بر لانه گزینی و وقوع حاملگی در پی برانگیختن سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۲/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) علت اصلی ناباروری ناشی از فقدان تخمک‌گذاری می‌باشد. یکی از راه‌های درمان این سندرم استفاده از داروی متفورمین است. هدف اصلی این پژوهش ارزیابی تأثیر داروی متفورمین بر اندومتر رحم در حین لانه گزینی و تعداد جنین در موش صحرایی ماده دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد. **روش بررسی:** تعداد ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد Sprague-Dawley به‌طور تصادفی انتخاب و به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. گروه یک: کنترل، بدون دریافت هیچ دارویی، گروه دو: داروی متفورمین (۱۵۰ mg/kg/day) دریافت نمودند، گروه سه: با دریافت استرادیول والریت (۴ mg/rat)، PCOS در آن‌ها برانگیخته شد، گروه چهار: پس از برانگیختن PCOS، موش‌ها با متفورمین درمان شدند. وزن بدن، قند خون و هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در خون موش‌ها اندازه‌گیری شدند. پس از جفت‌گیری موش‌های هر گروه به‌طور تصادفی و مساوی به دو زیر گروه تقسیم شدند و زیر گروه‌ها ۵ و ۱۵ روز پس از جفت‌گیری به‌ترتیب برای بررسی واکنش‌های دسیدوا در رحم و شمارش جنین کشته شدند. **یافته‌ها:** قند خون و هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون و استرادیول در موش‌های دچار PCOS افزایش معنی‌دار داشت. قند خون به‌صورت معنی‌دار در موش‌های دچار PCOS دریافت‌کننده متفورمین کاهش نشان داد ($P \leq 0/01$)، در حالی که وزن و تعداد جنین افزایش نشان داد ($P \leq 0/01$). وزن در موش‌های دچار PCOS نسبت به گروه کنترل افزایش داشت ($P \leq 0/01$). **نتیجه‌گیری:** متفورمین تأثیر معنی‌دار بر میزان گلوکز و هورمون‌های جنسی خون و هم‌چنین تعداد جنین در موش صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، متفورمین، بارداری، موش صحرایی.

سید فخرالدین مصباح^{*۱}
عایشه بحری^۱، الهه قاسمی^۱
طاہره طلائی خوزانی^۱
حسین میرخانی^۲
محمد ابراهیم پارسا نژاد^۳

۱- گروه علوم تشریحی

۲- گروه فارماکولوژی

۳- گروه زنان و مامایی

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

* نویسنده مسئول: شیراز، خیابان زند، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۰۴۳۷۲
email: mesbahf@sums.ac.ir

مقدمه

تخمدان پلی کیستیک و یا حتی آن‌ها که فقط دارای تخمدان پلی کیستیک هستند، میزان سقط جنین زود هنگام، که در سه ماهه اول بارداری دیده می‌شود، در حدود ۵۰-۳۰٪ و سه برابر میزان سقط در حالت معمول (۱۵-۱۰٪) است. هر چند به‌نظر می‌رسد که به‌طور معمول سقط جنین کمتر از میزان واقعی تخمین زده شود، حدود ۸۲-۳۶٪ زنان دچار سقط‌های مکرر به سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتلا هستند.^{۱-۹} از دیرباز درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک به‌دلیل بروز عوارض مختلف به‌خصوص ناباروری امری اجتناب‌ناپذیر بوده است. هدف اصلی در درمان این سندرم برگرداندن تخمک‌گذاری طبیعی و در نهایت باروری است. درمان سندرم شامل رژیم غذایی کم کالری، ورزش، درمان دارویی (اسپیرونولاکتون، گلیتازون‌ها، کلومیفن

سندرم تخمدان پلی کیستیک Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) با فقدان قاعدگی، هیپراندرونیسم بالینی یا بیوشیمیایی و وجود کیست در تخمدان مشخص می‌گردد و در ۷۵٪ زنانی که به‌دلیل فقدان تخمک‌گذاری دچار ناباروری هستند، دیده می‌شود.^{۱۰} سندرم تخمدان پلی کیستیک در ۱۰-۵٪ زنان در سنین باروری مشاهده می‌گردد،^{۱۱} و با اختلالات سوخت و ساز^{۱۲} و مقاومت به انسولین^{۱۳} همراه است و ممکن است زمینه‌ساز سرطان‌های حساس به هورمون باشد.^{۱۴} زنان دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک، چه آن‌ها که به‌طور طبیعی و چه آن‌ها که با استفاده از روش‌های کمکی باردار می‌شوند، در معرض خطر سقط جنین هستند. در زنان دچار سندرم

۴mg (۴/ml) به‌ازای هر موش به‌صورت تزریق ماهیچه‌ای دریافت نموده و به‌مدت ۱۰ هفته برای برانگیختن PCOS در قفس نگاه‌داری شدند. گروه چهار: در این گروه نیز ابتدا به‌روش قبل در موش‌های صحرایی PCOS برانگیخته شد، سپس ۱۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز و به‌مدت چهار هفته متفورمین خوراکی دریافت نمودند. موش‌های هر گروه در طول تیمار تحت شرایط کمیته اخلاق در قفس جداگانه نگاه‌داری شدند. میزان هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون، پروژسترون و استرادیول به‌روش Radioimmunoassay و قند خون به‌روش اسپکتروفتومتری در موش‌ها اندازه‌گیری شد، هورمون‌ها و قند خون در گروه کنترل در زمان پرواستروس و در سایر گروه‌ها پس از تیمار دارویی اندازه‌گیری شد. وزن موش‌ها در هر چهار گروه هر هفته به‌مدت ۱۴ هفته در یک روز و ساعت مشخص با ترازوی مخصوص اندازه‌گیری شد. پس از آن به موش‌ها اجازه جفت‌گیری داده شد. صبح روز بعد از جفت‌گیری با مشاهده پلاک واژنی موش‌های هر گروه به‌طور تصادفی و مساوی به دو زیر گروه "الف" و "ب" تقسیم شدند، هر یک از زیر گروه‌ها در قفس جداگانه در شرایط همگون نگاه‌داری شدند. موش‌های زیر گروه "الف" پنج روز و زیر گروه "ب" ۱۵ روز پس از مشاهده پلاک واژنی، تحت شرایط بی‌درد کشته شدند. رحم و تخمدان در زیر گروه "الف" از بدن حیوان خارج و با روش معمول رنگ‌آمیزی هماتوکسلین-اؤزین آماده بررسی شد. تخمدان از نظر فولیکول‌های کیستیک و واکنش دسیدوا در رحم بررسی گردید. در زیر گروه "ب" تعداد جنین در رحم پس از خارج شدن از بدن حیوان شمارش شد. در این پژوهش، یافته‌ها با استفاده از ANOVA تحلیل آماری و تحلیل درون گروهی با تست LSD انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف‌معیار میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون، استرادیول، LH، FSH و قند خون در جدول ۱ و هم‌چنین قند خون، وزن و تعداد جنین هر حیوان در جدول ۲ آمده است. میانگین هورمون‌های تستوسترون، استرادیول و LH در گروه‌های دریافت‌کننده متفورمین (گروه دو)، دچار PCOS (گروه سه)، دچار PCOS-دریافت‌کننده متفورمین (گروه چهار) به‌طور معنی‌داری (به‌جز استرادیول که در گروه دو افزایش آن معنی‌دار نیست) نسبت به گروه

و متفورمین) و هم‌چنین جراحی می‌باشد.^۱ داروی متفورمین از دسته Biguanids بوده، به انسولین حساس می‌باشد و قادر است ترشح انسولین و افزایش آن را محدود نماید. هم‌چنین میزان ترشح اندروژن که از تخمدان و غده فوق کلیه ترشح می‌شود را کاهش می‌دهد. بنابراین به‌نظر می‌رسد متفورمین یک داروی موثر در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، به‌خصوص در آن‌هایی که به کلومیفن مقاوم هستند، می‌باشد. متفورمین سیکل قاعدگی را در بیماران مبتلا به سندرم بهبود می‌بخشد و موجب افزایش حساسیت واکنش داروهای موثر در برانگیختن تخمک‌گذاری، به‌خصوص در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سترات می‌گردد. افزون بر آن متفورمین عوامل خطرزا در سقط جنین در بیماران دچار سندرم مانند افزایش انسولین ناشی از مقاومت به انسولین، افزایش اندروژن و چاقی را کاهش می‌دهد.^{۱۳،۱۴} اولین بار Velazquez استفاده از متفورمین در درمان این سندرم را گزارش نمود و نتایج آن بهبود حساسیت به انسولین، کاهش LH و تستوسترون آزاد و تام و افزایش FSH و هورمون جنسی متصل شده به گلوبولین در زنان چاق مبتلا به این سندرم است.^{۱۵} با توجه به اثر متفورمین بر میزان ترشح هورمون‌های جنسی، هدف اصلی این مطالعه تعیین اثر متفورمین بر لانه‌گزینی، سقط جنین و میزان هورمون‌های جنسی در موش صحرایی دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک تجربی می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه مداخله‌ای که در سال ۱۳۸۷ در دانشکده پزشکی شیراز انجام گردید، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد Sprague Dawley با وزن حدود ۲۱۰-۱۸۰ گرم به‌طور تصادفی انتخاب شدند. موش‌ها در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در حرارت °C ۲۵-۲۲ با دسترسی آزاد به غذا و آب به‌مدت یک هفته برای سازش با شرایط محیط آزمایشگاه در قفس نگاه‌داری و سپس به‌طور مساوی و تصادفی به‌چهار گروه تقسیم شدند: گروه یک: به‌عنوان گروه کنترل، موش‌های صحرایی دارویی دریافت نکردند، گروه دو: در این گروه موش‌های صحرایی ۱۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز و به‌مدت چهار هفته متفورمین (Sigma USA) خوراکی دریافت نمودند. گروه سه: موش‌های صحرایی این گروه یک‌بار تزریق استرادیول والریت (دارو پخش - ایران) به‌میزان

جدول-۱: میزان تستوسترون، پروژسترون، استرادیول، FSH و LH خون در موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	گروه ۱ (تعداد ۱۰)	گروه ۲ (تعداد ۱۰)	گروه ۳ (تعداد ۱۰)	گروه ۴ (تعداد ۱۰)
تستوسترون (ng/mL)	میانگین ± انحراف معیار ۰/۱۸۵±۰/۰۶۸	میانگین ± انحراف معیار *۰/۳۰۹±۰/۰۷۹	میانگین ± انحراف معیار *۰/۲۶۰±۰/۰۷۶	میانگین ± انحراف معیار *۰/۳۶۰±۰/۰۲۴
پروژسترون (ng/mL)	۳/۳۰±۴۸/۲۴	*۵۵/۵۱±۳/۶۹	*۴۱/۹۳±۱۵/۵۹	۴۷/۶۳±۴/۷۱
استرادیول (pg/mL)	۳/۳۶±۱۰/۹۶	۱۳/۳۶±۳/۱۱	*۲۱/۰۷±۱۰/۶۲	*۱۷/۰۰±۱۱/۵۱
FSH (IU/Lit)	۲/۰۸±۰/۷۷	۲/۵۰±۰/۴۷	۲/۹۳±۱/۱۷	۲/۸۰±۰/۶۶
LH (IU/Lit)	۰/۳۱۳±۰/۲۰	*۰/۷۲۵±۰/۳۴	*۰/۶۲۹±۰/۲۸	*۰/۵۶۷±۰/۲۴

گروه ۱: کنترل، گروه ۲: دریافت‌کننده متفورمین، گروه ۳: دچار PCOS، گروه ۴: دچار PCOS-دریافت‌کننده متفورمین * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($P \leq 0.01$).

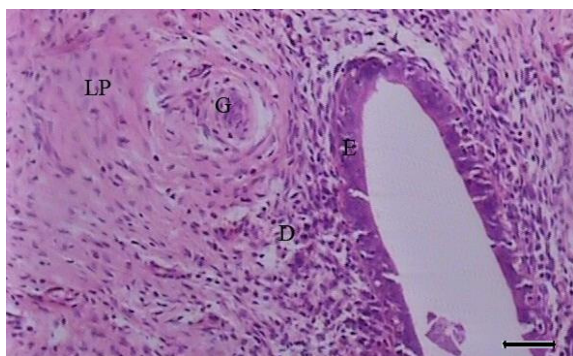
جدول-۲: میزان قند خون، وزن و تعداد جنین در موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	گروه ۱ (تعداد ۱۰)	گروه ۲ (تعداد ۱۰)	گروه ۳ (تعداد ۱۰)	گروه ۴ (تعداد ۱۰)
قند خون (mg/dL)	میانگین ± انحراف معیار ۱۵۲/۴۰±۱۳/۵۲	میانگین ± انحراف معیار *۱۲۹/۲۰±۸/۶۵	میانگین ± انحراف معیار *۱۸۴/۴۰±۱۱/۰۳	میانگین ± انحراف معیار †۱۵۷/۰۰±۱۴/۰۱
وزن (gr)	۱۷۱/۰۴±۶/۱۸	۱۷۲/۲۳±۷/۷۱	*۱۷۷/۴۹±۶/۶۲	†*۱۸۴/۰۹±۱۱/۸۰
تعداد جنین	۸/۴۰±۴/۸۲	*۵/۸۰±۵/۴۰	*۴/۴۳±۳/۲۰	†*۶/۸۰±۶/۳۰

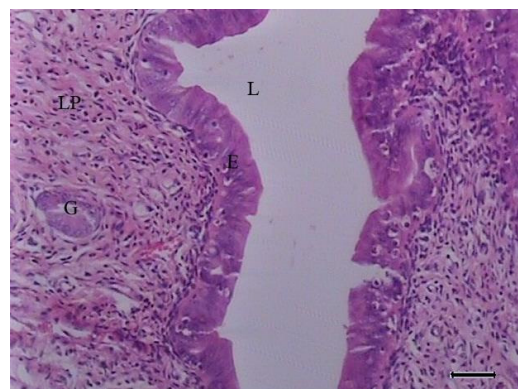
گروه ۱: کنترل، گروه ۲: دریافت‌کننده متفورمین، گروه ۳: دچار PCOS، گروه ۴: دچار PCOS-دریافت‌کننده متفورمین * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($P \leq 0.01$)، † اختلاف معنی‌دار گروه دچار PCOS با گروه دچار PCOS-دریافت‌کننده متفورمین ($P \leq 0.01$).

گشاد و پیچ‌دار شدن غدد، واکنش دسیدوا، افزایش عروق خونی و واکنش التهابی مورد جست و جو قرار گرفت. واکنش لانه‌گزینی در ۶۰٪ موش‌ها در تمام گروه‌ها دیده شد (شکل‌های ۱-۶). اختلاف معنی‌داری در واکنش لانه‌گزینی بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها دیده نشد. در بررسی اندومتر موش‌ها در گروه دچار PCOS، متاپلازی (شکل ۴) و در گروه دچار PCOS-دریافت‌کننده متفورمین واکنش‌های التهابی (شکل ۵) دیده شد.

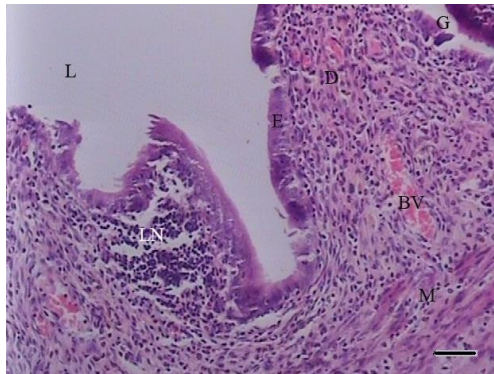
کنترل بیشتر بود ($P \leq 0.01$). میانگین میزان استرادیول و LH در خون در گروه دچار PCOS (گروه سه) بیشتر و میانگین میزان تستوسترون کمتر از گروه دچار PCOS-دریافت‌کننده متفورمین (گروه چهار) بود. میزان قند خون در گروه دچار PCOS-دریافت‌کننده متفورمین (گروه چهار) نسبت به گروه دچار PCOS (گروه سه) کاهش یافت در حالی که وزن و تعداد جنین افزایش نشان داد، ($P \leq 0.01$). مشخصات هیستومورفولوژی اندومتر برای وجود معیارهای لانه‌گزینی از جمله



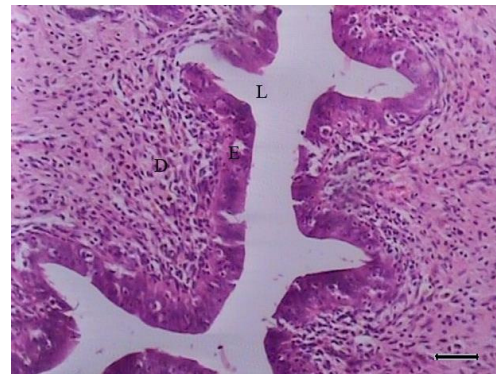
شکل-۲: اندومتر در موش‌های صحرایی گروه دریافت‌کننده متفورمین برای نشان‌دادن واکنش دسیدوا. LP: غشای پایه، E: اندوتلیوم، G: غدد، D: دسیدوا. رنگ‌آمیزی: H&E. به‌ضخامت کمتر اپی‌تلیوم اندومتر توجه نمایید. بار: ۵۰ μm.



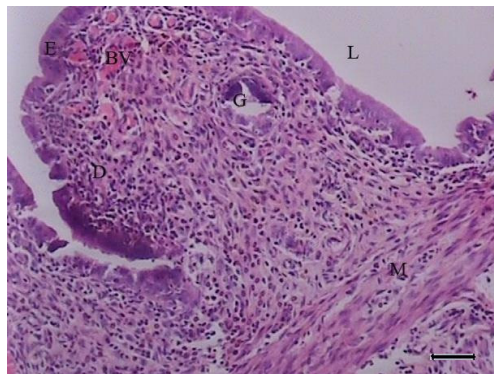
شکل-۱: اندومتر در موش‌های صحرایی گروه کنترل برای نشان‌دادن واکنش دسیدوا. L: دهانه رحم، LP: غشای پایه، E: اندوتلیوم، G: غدد. رنگ‌آمیزی: H&E. بار: ۵۰ μm.



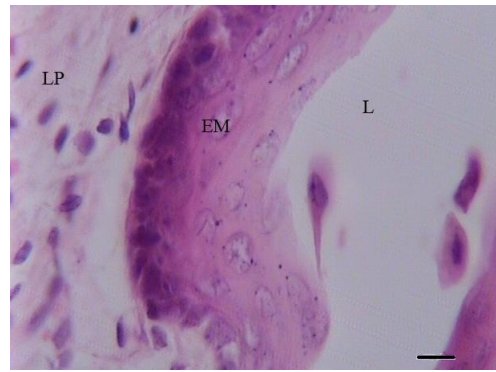
شکل-۵: اندومتر در موش‌های صحرایی گروه دچار PCOS- دریافت‌کننده متفورمین برای نشان‌دادن واکنش لانه‌گزینی و التهاب. L: دهانه رحم، LN: غده لنفاوی، E: اندوتلیوم، G: غده، D: دسیدوا، BV: رگ خونی، M: ماهیچه، رنگ‌آمیزی: هماتوکسلین-ئوزین. بار: ۵۰ میکرومتر.



شکل-۳: اندومتر در موش‌های صحرایی گروه دچار PCOS برای نشان‌دادن واکنش‌های دسیدوا. L: دهانه رحم، LP: غشای پایه، E: اندوتلیوم، رنگ‌آمیزی: هماتوکسلین-ئوزین. بار: ۵۰ میکرومتر.



شکل-۶: اندومتر در موش‌های صحرایی گروه دچار PCOS- دریافت‌کننده متفورمین برای نشان‌دادن واکنش لانه‌گزینی. L: دهانه رحم، E: اندوتلیوم، G: غده رحم، D: دسیدوا، BV: رگ خونی، M: ماهیچه، رنگ‌آمیزی: هماتوکسلین-ئوزین. بار: ۵۰ میکرومتر.



شکل-۴: اندومتر در موش‌های صحرایی گروه دچار PCOS برای نشان‌دادن متاپلازی در اپی‌تلیوم. واکنش‌های دسیدوا دیده نمی‌شود. L: دهانه رحم، LP: غشای پایه، EM: متاپلازی اندوتلیوم، رنگ‌آمیزی: هماتوکسلین-ئوزین. بار: ۱۰ میکرومتر.

بحث

مهارکننده‌های آروماتاز مانند لتروزول اشاره نمود.^{۱۶} استفاده از هر کدام از این ترکیبات می‌تواند مزایا و مشکلاتی را در پی داشته باشد. در این بین استرادیول والریت به دلیل تجویز ماهیچه‌ای و تک دوز بودن آن می‌تواند بر سایر داروها برتری داشته باشد. یافته‌های این مطالعه نیز نشان می‌دهد که با یک بار تزریق ماهیچه‌ای استرادیول والریت می‌توان PCOS را به‌خوبی در موش صحرایی برانگیخت. اما آنچه که در استفاده از تمام داروها و تمام حیوانات از جمله استرادیول والریت و موش صحرایی به‌وضوح دیده می‌شود این است که همه جنبه‌های پیچیده سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انسانی به‌طور دقیق در نمونه حیوانی قابل مشاهده نیست، که به دلیل مشکلات در

محدودیت‌های اخلاقی انجام تحقیقات در انسان، محققین را بر آن می‌دارد تا از نمونه‌های حیوانی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده نمایند، که برای پی بردن به چرایی و درک چگونگی بروز این سندرم امری اجتناب‌ناپذیر است و می‌تواند آن‌ها را در این راه یاری دهد. به دلیل پیچیدگی جنبه‌های گوناگون سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ایجاد موفقیت‌آمیز نمونه کامل حیوانی این سندرم پیوسته با چالش‌هایی همراه است. از دیر باز روش‌های گوناگون برای برانگیختن سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مطرح بوده است از آن جمله می‌توان به تجویز آندروژن‌ها مانند تستوسترون و دی‌هیدرواپی‌آندروسترون (Dehydroepiandrosterone)، استروژن‌ها مانند استرادیول والریت و

است در این رابطه وجود داشته باشد و به نظر می‌رسد پاتوژنز از دست رفتن زود هنگام بارداری در ارتباط با عوامل گوناگون، مانند افزایش اندروژن‌ها، مقاومت به انسولین، چاقی، فولیکولوژنز غیرطبیعی و عدم پذیرش بلاستوسیت از جانب اندومتر باشد.^{۲۵،۲۶} مطالعات چندی نشان داده است که متفورمین موجب برانگیختن تخمک‌گذاری و افزایش میزان بارداری می‌گردد، بنابراین ناباروری را بهبود می‌بخشد.^{۱۳} یافته‌های ما نیز در راستای این مطالعات می‌باشد زیرا تعداد جنین در موش‌های مبتلا به PCOS که متفورمین دریافت می‌کنند افزایش نشان می‌دهد. در ارتباط با این یافته می‌توان تأثیر اختصاصی و متفاوت متفورمین بر پذیرش اندومتر برای دریافت جنین بیشتر را فرض نمود. متفورمین می‌تواند بر جریان خون رحم به طور مستقیم و غیر مستقیم تأثیر داشته باشد و می‌توان چنین پنداشت که بر نفوذپذیری جدار رحم، کم کردن اندروژن و به این ترتیب اثر تنگ‌کنندگی خود را در بافت عروقی اعمال نماید.^{۲۴-۲۶} ضخامت اندومتر نیز عامل مهم دیگر در میزان پذیرش جنین و پیش‌بینی نتایج مختلف حاملگی می‌باشد. به طور یقین میزان بارداری در زنان با اندومتر ضخیم بیشتر از اندومتر نازک است. به طور کلی یک ضخامت حداقل برای پذیرش موفقیت‌آمیز جنین و وقوع بارداری نیاز می‌باشد.^{۲۷} نتایج آزمایش ما نشان می‌دهد که متفورمین در هیچ‌کدام از موش‌ها در گروه‌های مختلف، بر ضخامت اندومتر نقش ندارد. سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌تواند هشت تا ۱۰ هفته پس از تجویز یک دوز استرادیول والریت برانگیخته شود. متفورمین اثر قابل توجهی بر میزان حاملگی و هورمون‌های جنسی و قند خون در موش دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک دارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه دو نفر از دانشجویان پزشکی می‌باشد. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از حمایت مالی حوزه معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه تشکر نمایند. هم‌چنین از آقای ایزد نوری به‌خاطر انجام روش‌های بافت‌شناسی این پژوهش تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Birgitte B, Kamille S, Per O, Ole S, Jorgen R. Is metformin therapy for PCO safe during pregnancy? *Basic & Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2005; 96: 410-412.
2. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(11):755-67.

برانگیختن تمام شرایط پاتولوژیک این سندرم می‌باشد.^{۱۷} یافته‌های این جست و جو نیز این مهم را نشان می‌دهد. یکی از معیارهای تشخیصی مهم در سندرم تخمدان پلی کیستیک تغییر در میزان هورمون‌های جنسی می‌باشد. در زنان مبتلا به این سندرم میزان هورمون‌های تستوسترون، استرادیول و LH افزایش و پروژسترون و هم‌چنین FSH کاهش می‌یابد، هرچند گاهی میزان FSH تغییر نمی‌یابد.^{۱۸} در مطالعه حاضر نیز میزان هورمون‌های تستوسترون، استرادیول و LH در موش‌های دچار PCOS افزایش نشان می‌دهد. هم‌چنین متفورمین میزان استرادیول و LH را کاهش و تستوسترون را افزایش می‌دهد. Genazzani نشان داد که متفورمین میزان استرادیول، LH و انسولین را در زنان مبتلا به PCOS، که دچار چاقی نیستند، کاهش می‌دهد.^{۱۹} یافته‌های ما مانند یافته‌های Costello و Tan نشان می‌دهد که متفورمین می‌تواند قند خون بالا رفته در گروه دچار PCOS را کاهش دهد و هم‌چنین متابلازمی و هیپرپلازمی اندومتر رحم را نیز کم کند.^{۲۰،۲۱} میزان شیوع سقط‌های مکرر در زنان مبتلا به PCOS زیاد است. در مطالعاتی نشان داده شده است که تا ۸۲٪ زنان دچار سقط‌های مکرر به سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتلا هستند.^{۹-۱۲} در مطالعه ما نیز نشان داده شده است تعداد جنین در موش‌های مبتلا به این سندرم کاهش یافته است، که می‌تواند به دلیل سقط باشد. اما تعداد جنین در موش‌هایی که دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک هستند و متفورمین دریافت می‌کنند افزایش یافته است. در مطالعه سهراب‌وند نیز نشان داده شده است که ادامه درمان با متفورمین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک موجب کاهش سقط جنین در سه ماهه اول بارداری می‌گردد.^{۲۲} بنابراین شاید بتوان گفت تجویز متفورمین در زمان بارداری برای نگره‌داری جنین مفید باشد. در این مطالعه میزان LH در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بالا می‌باشد که رابطه معکوس با تعداد جنین در همین موش‌ها دارد. بنابراین همان‌گونه که در مطالعات دیگر نشان داده شده است،^{۲۳،۲۴} بین بالا رفتن LH و سقط جنین ارتباط وجود دارد. علت‌های دیگر نیز ممکن

3. Cristello F, Cela V, Artini PG, Genazzani AR. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005;21(6):340-52.
4. Ben-Haroush A, Yogev Y, Fisch B. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(2):125-33.
5. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):99-109.
6. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(13):853-61.
7. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(9):783-95. Review.
8. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):522-5.
9. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):524-9.
10. Thatcher SS. PCOS: The Hidden Epidemic. Indianapolis, IN: Perspectives Press; 2000. p. 120-5.
11. Szilágyi A, Szabó I. Endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Indian J Exp Biol* 2003;41(7):694-700.
12. Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of patients with Polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1(1):45-53.
13. Kocak I, Ustün C. Effects of metformin on insulin resistance, androgen concentration, ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome following laparoscopic ovarian drilling. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32(3):292-8.
14. Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L. Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229(5):369-77.
15. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43(5):647-54.
16. Singh KB. Persistent estrus rat models of polycystic ovary disease: an update. *Fertil Steril* 2005;84 Suppl 2:1228-34.
17. Kafali H, Iriadam M, Ozardali I, Demir N. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. *Arch Med Res* 2004;35(2):103-8.
18. Elizabeth, M., Leslie, N. S. and Critch, E. A. Managing Polycystic Ovary Syndrome: A Cognitive Behavioral Strategy. *Nursing for Women's Health*, 2009; 13: 292-300.
19. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(3):146-52.
20. Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2007;157(5):669-76.
21. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(1):1-13.
22. Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F, Bagheri B. Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *West Indian Med J* 2009;58(5):433-6.
23. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(2):209-15. Review.
24. van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):755-71.
25. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173-94.
26. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Cascella T, et al. Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21(2):457-65. Epub 2005 Oct 27.
27. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008;358(1):47-54.

The effects of metformin on ovum implantation and pregnancy outcome in rats with induced PCOS

Received: February 11, 2011 Accepted: March 16, 2011

Abstract

Fakhroddin Mesbah PhD.^{1*}
Ayesheh Bahri GP.¹
Elham Ghasemi GP.¹
Tahereh Talaei Khozani PhD.¹
Hoseein Mirkhani PhD.²
Mohammad Ebrahim
Parsanezhad MD.³

1- Department of Anatomical Sciences, Medical School, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

2- Department of Pharmacology, Medical School, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

3- Department of Obstetrics & Gynecology, Medical School, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of anovulatory infertility. Metformin which is effectively used for the treatment of anovulatory PCOS improves pregnancy rate and endometrial receptivity and reduces the risk of miscarriage. The aim of this study was to evaluate the effects of metformin on the endometrium, the number of fetuses and hormonal levels of PCOS rats.

Methods: Forty female adult Sprague-Dawley rats were assigned randomly into four equal groups. Group I: control rats, group II: rats receiving metformin (150 mg/kg/day), group III: Estradiol Valerate-induced PCOS rats (4 mg/rat) and group IV: induced PCOS rats receiving metformin. Body weight and serum levels of glucose, LH, FSH, testosterone, progesterone and estradiol were measured. Following mating, each group was divided into two subgroups and the rats were sacrificed on the 5th and 15th day of gestation to evaluate endometrial reaction to implantation and fetus count, respectively.

Results: Hormone assay showed a significant increase in testosterone, estradiol, LH, FSH and blood glucose levels in group III compared to the controls ($P \leq 0.01$) and a significant decrease in blood glucose in group IV versus group III ($P \leq 0.01$). Progesterone concentration had no significant differences between groups III and the controls. Weight was higher in group III than group I but it had no decrease after metformin administration. No significant differences were detected regarding implantation rate and number of fetuses in all rats.

Conclusion: Metformin has significant effects on pregnancy rate and the hormonal and blood glucose levels of Estradiol Valerate-induced PCOS rats.

Keywords: Metformin, PCOS, pregnancy, rat.

* Corresponding author: Dept. of Anatomical Science, Shiraz Medical School, Zand Ave., Shiraz, Iran.
Tel: +98-711-2304372
email: mesbahf@sums.ac.ir