بررسی اثر افزودن اینوزیتول به درمان با متفورمین بر سطح پروتئین واکنشی C و پیامد لقاح آزمایشگاهی (IVF) در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS): یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده

دکتر الهام لطفی[۱]، دکتر حسین ترکاشوند[۲]، دکتر الهه طالبی قانع[۳]، دکتر شمیم پیله‌وری[۴*]

۱. متخصص زنان و زایمان، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، پژوهشکده علوم بالینی ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲. دکترای بیولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، پژوهشکده علوم بالینی ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳. استادیار گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، مؤسسه علوم و فناوری سلامت، مؤسسه تحقیقات بهداشت ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۴. دانشیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، پژوهشکده علوم بالینی ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۰۱ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۵/۰۵/۰۶

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز زنان است که با اختلال در تخمک‌گذاری و تغییرات فولیکولی همراه بوده و کیفیت اووسیت و نتایج فناوری‌های کمک‌باروری (ART) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. شواهد نشان می‌دهد که التهاب مزمن، نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی PCOS دارد و افزایش نشانگرهایی مانند CRP می‌تواند پیامدهای باروری را کاهش دهد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تأثیر افزودن مکمل اینوزیتول به درمان با متفورمین بر سطح CRP و پیامدهای ART در زنان مبتلا به PCOS انجام شد.

روش‌کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال‌های ۱۴۰۳-۱۴۰۲ بر روی ۱۱۴ زن مبتلا به PCOS کاندید IVF انجام شد. افراد گروه کنترل، متفورمین و گروه مداخله، متفورمین همراه با اینوزیتول را حداقل ۲ ماه پیش از IVF دریافت کردند. تخمک‌گیری، ارزیابی بلوغ اووسیت‌ها، لقاح و ارزیابی کیفیت جنین‌ها طبق استانداردهای مربوطه انجام شد. سطح CRP پیش از مداخله و در روز برداشت تخمک اندازه‌گیری گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و آزمون‌های تی مستقل و من‌ویتنی یو انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: هر دو گروه کاهش معناداری در سطح CRP نشان دادند؛ بااین‌حال، این کاهش در گروه اینوزیتول بیشتر بود ($p<۰/۰۰۱$). تعداد اووسیت‌ها بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت، اما کیفیت اووسیت‌ها ($p=۰/۰۰۶$) و همچنین تعداد جنین‌ها در گروه مداخله (۳/۴±۹/۵) در مقایسه با گروه کنترل (۳/۵±۷/۶) به‌طور معناداری بیشتر بود ($p=۰/۰۰۴$). کیفیت جنین‌ها نیز در گروه مداخله به‌طور معناداری بالاتر بود ($p=۰/۰۰۱$). در تحلیل رگرسیون، قرار گرفتن در گروه مداخله ($\beta=۱/۰۱$، $p=۰/۰۲۴$) و کاهش CRP پس از مداخله ($\beta=-۰/۳۰$، $p=۰/۰۲۶$) به‌طور مستقل با کیفیت بهتر جنین ارتباط داشتند.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیب اینوزیتول و متفورمین می‌تواند یک راهبرد درمانی امیدوار کننده برای بهبود پارامترهای تولیدمثلی در بیماران مبتلا به PCOS تحت IVF باشد.

کلمات کلیدی: اینوزیتول، پروتئین واکنشی C، پیامد لقاح آزمایشگاهی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر شمیم پیله‌وری؛ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، مؤسسه علوم بالینی ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
تلفن: ۰۸۱-۳۸۲۵۵۸۹۰؛ **پست الکترونیک:** sh.pilevar@umsha.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)[1] شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز زنان در سنین باروری است و شیوع جهانی آن حدود ۲۰٪ گزارش شده است (۱). در ایران نیز میزان شیوع این اختلال بسته به معیارهای تشخیصی متفاوت است؛ بر پایه تعریف مؤسسه ملی سلامت (NIH)[2] حدود ۷/۱٪، بر اساس معیارهای انجمن فوق‌تخصصی اندوکرینولوژی (AES)[3] حدود ۱۱/۷٪ و طبق معیارهای روتردام (Rotterdam)، نزدیک به ۱۴/۶٪ برآورد شده است (۲). مطابق اجماع روتردام، تشخیص PCOS با وجود دو مورد از سه معیار شامل عدم تخمک‌گذاری، هیپرآندروژنیسم و وجود تخمدان‌های پلی‌کیستیک امکان‌پذیر است (۳). این ویژگی‌ها موجب افزایش تعداد اووسیت‌های نابالغ، کاهش کیفیت اووسیت‌ها و در نهایت کاهش نرخ لقاح و لانه‌گزینی می‌شوند؛ به‌همین دلیل، فناوری‌های کمک‌باروری (ART)[4]، مانند بلوغ آزمایشگاهی اووسیت (IVM)[5] و لقاح آزمایشگاهی (IVF)[6]، به‌عنوان راهکارهایی مؤثر برای بهبود بلوغ و کیفیت اووسیت‌ها و انتخاب جنین‌های مناسب برای انتقال در این بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴).

علاوه بر پیامدهای باروری، شواهد قابل‌توجهی نشان می‌دهد که التهاب سیستمیک خفیف و مزمن، یکی از مکانیسم‌های زمینه‌ای مهم در PCOS است. در این بیماران، افزایش سطح نشانگرهای التهابی، از جمله فاکتور نکروز تومور (TNF-α)[7]، اینترلوکین‌های ۱ و ۶، مولکول‌های چسبندگی، فولیستاتین و پروتئین C واکنشی (CRP)[8] گزارش شده است (۵). چنین افزایش‌هایی نه‌تنها با اختلالات متابولیک در بیماران مبتلا به PCOS همراه است، بلکه از طریق تأثیر بر کیفیت اووسیت، محیط فولیکولی و عملکرد آندومتر می‌تواند بر نتایج ART نیز تأثیر بگذارد.

با وجود تنوع نشانگرهای التهابی گزارش‌شده در PCOS، پروتئین واکنش‌گر C به‌دلیل کاربرد گسترده در مطالعات مشابه، حساسیت مناسب در شناسایی التهاب مزمن درجه پایین، سهولت اندازه‌گیری، پایداری نمونه و ارتباط مستند آن با مقاومت به انسولین و پیامدهای باروری، به‌عنوان نشانگر اصلی التهاب مورد توجه قرار گرفته است (۶).

درمان‌های دارویی متداول برای ناباروری مرتبط با PCOS شامل تحریک تخمک‌گذاری با لتروزول و کلومیفن سیترات و در موارد مقاوم، استفاده از گنادوتروپین‌ها است. این داروها عمدتاً با هدف اصلاح اختلال تخمک‌گذاری به‌کار می‌روند، اما تأثیر محدودی بر جنبه‌های متابولیک و التهابی زمینه‌ای PCOS دارند (۷، ۸). در همین راستا، طی سال‌های اخیر، توجه ویژه‌ای به نقش اینوزیتول‌ها به‌عنوان مکمل‌های مؤثر در بهبود مقاومت به انسولین، تنظیم تخمک‌گذاری و ارتقای کیفیت اووسیت جلب شده است. دو ایزومر اصلی این ترکیبات، یعنی میواینوزیتول و دی‌کایرو-اینوزیتول، از طریق بهبود متابولیسم گلوکز، کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل التهاب، ممکن است در کاهش سطح CRP و بهبود محیط فولیکولی نیز نقش داشته باشند (۹، ۱۰). این فرضیه‌ها موجب شده است که پژوهش‌های بالینی مختلفی به بررسی تأثیر اینوزیتول‌ها بر نشانگرهای التهابی و پیامدهای باروری در PCOS بپردازند.

مطالعات متعددی ارتباط قابل‌توجهی بین نشانگرهای التهابی و وضعیت اکسیداتیو در بیماران مبتلا به PCOS را تأیید کرده‌اند. در مطالعه جمیلیان و همکاران (۲۰۱۷)، اینوزیتول در مقایسه با متفورمین، اثرات مطلوب‌تری بر سطح سرمی hs-CRP و بیان ژن IL-1 نشان داد (۱۱). همچنین، مطالعه دایگو و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که درمان با اینوزیتول در مقایسه با متفورمین، به‌طور معناداری مقاومت به انسولین، HbA1c و پروفایل چربی را بهبود می‌بخشد (۱۲). بااین‌حال، شواهد مربوط به تأثیر اینوزیتول بر پیامدهای باروری در بستر ART متناقض است. اگرچه مطالعات اولیه، مانند پژوهش کلازینگری و همکاران

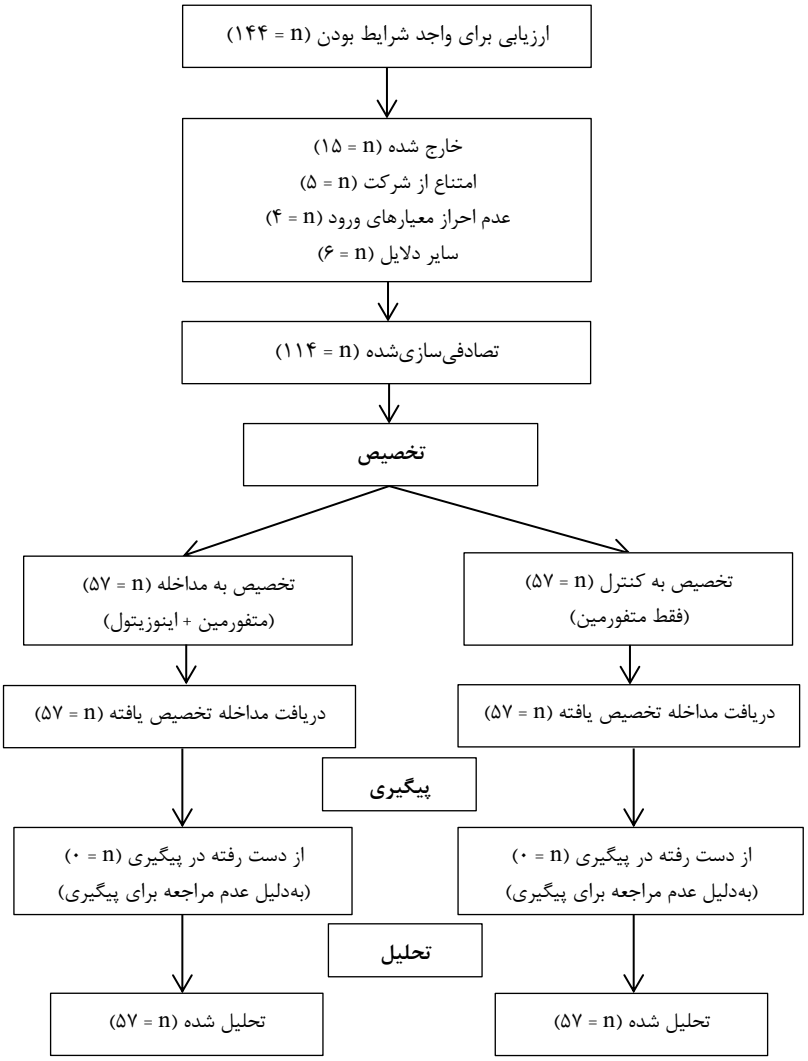
[1] Polycystic Ovarian Syndrome
[2] National Institutes of Health
[3] Androgen Excess and PCOS Society
[4] Assisted reproductive technology
[5] In vitro maturation
[6] In vitro fertilization
[7] Tumor Necrosis Factor-alpha
[8] C-reactive protein

(۲۰۱۳)، به نقش احتمالی اینوزیتول در بهبود کیفیت اووسیت و جنین در IVF اشاره داشته‌اند (۱۳)، نتایج متاآنالیزها، از جمله مطالعه شاول و همکاران (۲۰۱۸)، نتوانسته‌اند شواهد کافی برای اثبات تأثیر میواینوزیتول بر افزایش شانس بارداری ارائه کنند (۱۴). این ناهمسویی در یافته‌های مربوط به ART، بیانگر وجود شکاف پژوهشی قابل‌توجهی در این زمینه است.

با توجه به نقش التهاب در پاتوفیزیولوژی PCOS و تأثیر آن بر پیامدهای ART، و همچنین شواهد پراکنده درباره اثربخشی اینوزیتول بر شاخص‌های التهابی و کیفیت اووسیت، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر مکمل اینوزیتول بر سطح CRP و پیامدهای کلیدی ART در زنان مبتلا به PCOS طراحی شد. نتایج این پژوهش می‌تواند به روشن‌تر شدن نقش اینوزیتول در بهبود وضعیت التهابی و پیامدهای درمان‌های کمک‌باروری در این بیماران کمک کند.

روش‌کار

مطالعه حاضر، یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده، دوگروهی، با طرح موازی و نسبت تخصیص ۱:۱ بود که در بازه زمانی سال‌های ۱۴۰۳-۱۴۰۲ در مرکز ناباروری بیمارستان فاطمیه همدان انجام شد (شکل ۱).



شکل ۱- فلوچارت نحوه نمونه‌گیری مشارکت‌کنندگان و تقسیم آنها

حجم نمونه بر اساس تفاوت مورد انتظار در تعداد تخمک‌های بازیابی شده و با استفاده از داده‌های مطالعه کلازینگری و همکاران (۲۰۱۳) (۱۳) محاسبه شد. با استفاده از مقادیر مربوط به تخمک‌های بازیابی‌شده و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، حجم نمونه موردنیاز حدود ۵۱ نفر در هر گروه برآورد گردید که با در نظر گرفتن ۱۰٪ ریزش احتمالی، تعداد ۵۷ نفر در هر گروه و در مجموع ۱۱۴ شرکت‌کننده برای مطالعه در نظر گرفته شد. هیچ تحلیل میان‌دوره‌ای یا معیار از پیش تعیین‌شده‌ای برای توقف زودهنگام مطالعه در نظر گرفته نشده بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلاء به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس معیارهای روتردام، سن ۴۰-۱۸ سال، کاندید بودن برای انجام IVF و نداشتن عامل ناباروری زنانه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: آندومتریوز شدید، حساسیت یا منع مصرف متفورمین یا اینوزیتول و بروز هرگونه بیماری حاد یا مزمن مؤثر بر سطح CRP در طول مطالعه بود.

بیماران پس از انجام بررسی‌های اولیه و تعیین پروتکل تحریک تخمدان (آنتاگونیست یا آگونیست)، به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. شرکت‌کنندگان پس از دریافت توضیحات لازم درباره مطالعه و مداخلات و با آگاهی از تصادفی بودن تخصیص، وارد مطالعه شدند. تخصیص شرکت‌کنندگان به دو گروه با استفاده از ترکیبی از جدول اعداد تصادفی و روش تصادفی‌سازی بلوکی انجام شد. برای ایجاد تعادل در تعداد شرکت‌کنندگان در دو گروه، اندازه بلوک‌ها به‌صورت زوج و متناسب با تعداد گروه‌های درمانی تعیین شد و انتخاب بلوک‌ها با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام گرفت. برای هر شرکت‌کننده، کارتی حاوی نوع مداخله اختصاص‌یافته تهیه شد. اندازه و تعداد بلوک‌ها از درمانگر مخفی نگه داشته شد؛ بااین‌حال، پزشکان و پژوهشگران مسئول درمان از تخصیص گروهی شرکت‌کنندگان آگاه بودند. جنین‌شناس مسئول ارزیابی اووسیت‌ها و جنین‌ها از تخصیص گروهی اطلاع نداشت و ارزیابی کیفیت جنین‌ها در روزهای سوم و پنجم نیز بدون اطلاع از تخصیص گروهی انجام شد. همچنین، فرد مسئول اندازه‌گیری سطح سرمی CRP از تخصیص گروهی بی‌اطلاع بود.

در گروه اول، بیماران فقط متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز دریافت کردند. در گروه دوم، بیماران علاوه بر متفورمین با همان دوز، مکمل اینوزیتول (۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز) را به‌مدت حداقل ۲ ماه پیش از شروع سیکل IVF مصرف کردند. در طول دوره مداخله، بیماران به‌صورت شفاهی از نظر بروز عوارض یا شکایات احتمالی مرتبط با مصرف متفورمین و اینوزیتول مورد پرسش قرار گرفتند. در طول دوره پیگیری، هیچ‌یک از بیماران عارضه یا شکایت مرتبط با مصرف این داروها را گزارش نکردند.

مدت زمان حداقل ۲ ماه برای مصرف متفورمین و اینوزیتول، بر اساس مطالعات پیشین در زنان مبتلا به PCOS که تحت درمان IVF قرار گرفته بودند، انتخاب شد؛ مطالعاتی که نشان داده‌اند این بازه زمانی برای بروز اثرات متابولیک و بهبود محیط فولیکولی و کیفیت اووسیت مناسب است (۱۵). پس از آغاز مطالعه، هیچ تغییری در پروتکل مطالعه، مداخلات، پیامدهای از پیش تعیین‌شده یا روش تحلیل آماری ایجاد نشد.

اووسیت‌ها در فاصله ۳۸-۳۶ ساعت پس از تزریق ۵۰۰ واحد HCG (ساخت کشور سوئیس) جمع‌آوری شدند. سلول‌های کومولوس موجود در کمپلکس اووسیت - کومولوس (COC)[1] با استفاده از آنزیم هیالورونیداز (Sigma) و پیپت شیشه‌ای جدا شدند. اووسیت‌های برهنه پس از شست‌وشو به محیط کشت اختصاصی منتقل و بر اساس مرحله بلوغ به سه گروه شامل وزیکول زایا (GV)[2]، مرحله متافاز I (MI)[3] و متافازII (MII)[4] تقسیم شدند. اووسیت‌های MII برای لقاح آزمایشگاهی با اسپرم همسر مورد استفاده قرار گرفتند و جنین‌های حاصل از تزریق اسپرم، کشت خود را در محیط کشت ادامه دادند. ارزیابی کیفیت جنین‌ها بر اساس معیارهای مورفولوژیک استاندارد در روزهای سوم و پنجم انجام شد. در هر دو گروه، تعداد اووسیت‌های

[1] Cumulus-oocyte complexes
[2] Germinal vesicle
[3] Metaphase I
[4] Metaphase II

بازیابی‌شده، کیفیت اووسیت‌ها و جنین‌ها و سطح سرمی CRP پیش از شروع سیکل و در روز برداشت اووسیت اندازه‌گیری شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در بخش آمار توصیفی، متغیرهای کمّی به‌صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت فراوانی و درصد گزارش شدند. انتخاب آزمون‌های آماری برای متغیرهای کمّی بر اساس توزیع داده‌ها انجام شد؛ به‌طوری‌که برای مقایسه متغیرهای کمّی بین دو گروه، در صورت مناسب بودن توزیع داده‌ها، از آزمون تی مستقل و در غیر این‌صورت، از آزمون ناپارامتری من‌ویتنی یو استفاده شد. برای مقایسه مقادیر CRP پیش و پس از مداخله در هر یک از گروه‌ها، از آزمون رتبه‌ای علامت‌دار ویلکاکسون استفاده شد.

در این مطالعه، متغیر کیفی اسمی یا ترتیبی که نیازمند تحلیل مقایسه‌ای جداگانه بین دو گروه باشد، مورد استفاده قرار نگرفت. برای بررسی ارتباط نوع مداخله و سطوح CRP قبل و پس از مداخله با تعداد جنین‌های با کیفیت عالی، از رگرسیون خطی چندگانه استفاده شد. در این مدل، تعداد جنین‌های با کیفیت عالی به‌عنوان متغیر وابسته و نوع مداخله و سطوح CRP قبل و پس از مداخله به‌عنوان متغیرهای مستقل وارد شدند. نتایج مدل به‌صورت ضریب رگرسیون، فاصله اطمینان ۹۵٪ و مقدار P گزارش شدند. با توجه به اینکه CRP پس از مداخله یک متغیر اندازه‌گیری شده پس از تخصیص مداخله بود، ارتباط مشاهده شده آن با پیامد جنینی به‌صورت آماری تفسیر شد و به‌عنوان رابطه علّی یا مسیر میانجی بین مداخله و پیامد جنینی در نظر گرفته نشد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شناسه IRCT20160523028008N34 ثبت شده و با مجوز شماره IR.UMSHA.REC.1403.876 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان تأیید شده است. تمام اصول اخلاقی، شامل اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، حفظ محرمانگی اطلاعات و امکان انصراف داوطلبانه در هر مرحله، رعایت شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۱۱۴ بیمار مبتلا به PCOS و کاندید IVF شرکت کردند. پس از تخصیص تصادفی شرکت‌کنندگان به دو گروه، ۵۷ نفر در گروه کنترل (متفورمین) و ۵۷ نفر در گروه مداخله (اینوزیتول + متفورمین) قرار گرفتند.

بین میانگین سنی بیماران در گروه کنترل (۳/۴±۲۷/۵ سال) و گروه مداخله (۲/۹±۲۶/۳ سال) تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد (p=۰/۰۶۰). این یافته نشان می‌دهد که دو گروه از نظر میانگین سنی در ابتدای مطالعه تفاوت آماری معناداری نداشتند. در ابتدای مطالعه، هیچ تفاوت آماری معناداری در میانگین سطح CRP بین گروه کنترل و گروه مداخله مشاهده نشد (جدول ۱)، ولی پس از اجرای پروتکل‌های درمانی مربوطه، کاهش معناداری در سطح CRP در هر دو گروه مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). بااین‌حال، میزان کاهش CRP در گروه دریافت‌کننده اینوزیتول (گروه مداخله) به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از گروه کنترل بود. این یافته نشان می‌دهد که کاهش سطح CRP در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بوده است.

جدول ۱- مقایسه میانگین CRP قبل و پس از مداخله در دو گروه مطالعه

متغیر	گروه کنترل	گروه مداخله	سطح معنی‌داری*
	انحراف معیار± میانگین	انحراف معیار± میانگین	
CRP قبل از مداخله	۴/۸ ± ۱/۷	۴/۹ ±۲/۰	۰/۶۴۳
CRP پس از مداخله	۲/۳ ± ۱/۹	۱/۴ ±۱/۵	۰/۰۰۱
اختلاف میانگین	-۲/۴۶ ± ۱/۷۳	-۳/۵۵ ± ۱/۸۸	۰/۰۰۲
سطح معنی‌داری**	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	-

* آزمون من‌ویتنی، ** آزمون رتبه‌ای علامت‌دار ویلکاکسون

بر اساس نتایج، میانگین تعداد کل اووسیت‌های بازیابی شده بین گروه مداخله و گروه کنترل تفاوت آماری معناداری نداشت (جدول ۲) (p=۰/۲۳۷)؛ بااین‌حال، در ارزیابی کیفیت اووسیت‌ها، تفاوت قابل‌توجهی مشاهده شد. فراوانی اووسیت‌های با کیفیت بالا در گروه دریافت‌کننده اینوزیتول به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (p=۰/۰۰۶). در مقابل، اگرچه فراوانی اووسیت‌های با کیفیت متوسط و ضعیف در گروه مداخله کمتر بود، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (p=۰/۴۲۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد که مداخله با اینوزیتول با بهبود کیفیت اووسیت‌ها در بیماران مبتلا به PCOS تحت درمان IVF همراه بوده است، بدون آنکه تعداد کلی اووسیت‌های بازیابی‌شده را به‌طور معناداری تحت تأثیر قرار دهد.

جدول ۲- مقایسه فراوانی تعداد تخمک‌های اخذ شده و کیفیت آنها در دو گروه مطالعه

متغیر	گروه کنترل	گروه مداخله	سطح معنی‌داری*
	انحراف معیار± میانگین	انحراف معیار± میانگین	
تعداد تخمک‌ها	۱۹/۳ ± ۹/۴	۲۱/۳ ±۸/۳	۰/۲۳۷
تعداد تخمک‌ها با کیفیت خوب	۱۲/۰ ± ۵/۸	۱۵/۳±۵/۵	۰/۰۰۶
تعداد تخمک‌ها با کیفت متوسط و ضعیف	۷/۳ ± ۸/۳	۶/۰ ±۷/۱	۰/۴۲۰

* آزمون من ویتنی

بر اساس نتایج مطالعه، میانگین تعداد جنین‌های حاصل‌شده در گروه مداخله به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود؛ به‌طوری‌که میانگین تعداد جنین‌ها در گروه مداخله ۹/۵±۳/۴ و در گروه کنترل ۷/۶±۳/۵ بود (p=۰/۰۰۴). از نظر کیفیت جنین، فراوانی جنین‌های با کیفیت عالی در گروه مداخله به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود. این یافته با تفاوت مشاهده شده در کیفیت جنین‌ها در راستای ارتباط مداخله با کیفیت بهتر جنین است. اگرچه میانگین تعداد جنین‌های با کیفیت متوسط در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بود، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (p=۰/۰۷۱). بنابراین، تفاوت مشاهده شده در تعداد جنین‌های با کیفیت متوسط از نظر آماری معنادار نبود. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که مداخله با اینوزیتول با افزایش تعداد جنین‌های حاصل شده و فراوانی بیشتر جنین‌های با کیفیت عالی در بیماران مبتلا به PCOS تحت درمان IVF همراه بوده است (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه فراوانی تعداد جنین و کیفیت آنها در دو گروه مطالعه

متغیر	گروه کنترل	گروه مداخله	سطح معنی‌داری*
	انحراف معیار± میانگین	انحراف معیار± میانگین	
تعداد جنین‌ها	۷/۶ ± ۳/۵	۹/±۵ ۳/۴	۰/۰۰۴
تعداد جنین‌ها با کیفیت عالی	۴/۸ ± ۲/۲	۶/۱±۲/۱	۰/۰۰۱
تعداد جنین‌ها با کیفیت متوسط	۲/۸ ± ۲/۰	۳/۴ ±۱/۹	۰/۰۷۱

* آزمون من ویتنی

برای ارزیابی عوامل مرتبط با کیفیت بهتر اووسیت‌ها، تحلیل رگرسیون انجام شد. نتایج نشان داد که تنها متغیری که ارتباط آماری معناداری با کیفیت بهتر اووسیت‌ها داشت، قرار گرفتن در گروه مداخله بود (β=۲/۸۷؛ p=۰/۰۱۴). در مقابل، سطح CRP پیش از مداخله (β= -۰/۱۳؛ p=۰/۶۹۵) و پس از مداخله (β= -۰/۴۱؛ p=۰/۲۵۴) ارتباط معناداری با کیفیت اووسیت‌ها نداشتند. این یافته نشان می‌دهد که قرار گرفتن در گروه مداخله با کیفیت بهتر اووسیت‌ها ارتباط داشت، درحالی‌که سطوح CRP پیش و پس از مداخله در این مدل ارتباط معناداری با کیفیت اووسیت‌ها نشان ندادند (جدول ۴).

جدول۴- ارتباط بین سطح سرمی CRP و نوع مداخله با کیفیت تخمدان (متغیر وابسته)

متغیر	ضریب رگرسیون	سطح معنی‌داری	فاصله اطمینان ۹۵٪	
گروه مداخله در مقابل کنترل	۲/۸۷	۰/۰۱۴	۰/۵۸	۵/۱۵
CRP قبل از مداخله	-۰/۱۳	۰/۶۹۵	-۰/۸۱	۰/۵۴
CRP پس از مداخله	-۰/۴۱	۰/۲۵۴	-۱/۱۴	۰/۳۰

نتایج رگرسیون خطی چندگانه برای تعداد جنین‌های با کیفیت عالی نشان داد که قرار گرفتن در گروه مداخله با تعداد بیشتری از جنین‌های با کیفیت عالی همراه بود (β=۱/۰۱؛ p=۰/۰۲۴؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۸۲- ۰/۱۲). همچنین، سطح CRP پس از مداخله با تعداد جنین‌های با کیفیت عالی ارتباط معناداری داشت؛ به‌طوری‌که ضریب رگرسیون منفی بود (β= -۰/۳۰؛ p=۰/۰۲۶؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۵۷-۰/۰۳) که نشان‌دهنده همراهی سطوح پایین‌تر CRP پس از مداخله با تعداد بیشتر جنین‌های با کیفیت عالی در مدل رگرسیونی است. در مقابل، CRP پیش از مداخله ارتباط آماری معناداری با تعداد جنین‌های با کیفیت عالی نشان نداد (β=۰/۲۴؛ p=۰/۰۶۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۵۰- ۰/۰۰۵). در مجموع، این یافته‌ها نشان‌دهنده وجود ارتباط آماری بین نوع مداخله و سطح CRP پس از مداخله با تعداد جنین‌های با کیفیت عالی در مدل رگرسیونی بودند (جدول ۵).

جدول ۵- ارتباط بین سطح سرمی CRP و نوع مداخله با کیفیت جنین (متغیر وابسته)

متغیر	ضریب رگرسیون	سطح معنی‌داری	فاصله اطمینان ۹۵٪	
گروه مداخله در مقابل کنترل	۱/۰۱	۰/۰۲۴	۰/۱۲	۱/۸۲
CRP قبل از مداخله	۰/۲۴	۰/۰۶	/۰۰۵	۰/۵۰
CRP پس از مداخله	-۰/۳۰	۰/۰۲۶	-۰/۵۷	-۰/۰۳

بحث

این مطالعه به بررسی تأثیر ترکیب اینوزیتول و متفورمین بر پارامترهای التهابی، کیفیت اووسیت و جنین در بیماران مبتلا به PCOS که تحت درمان با IVF قرار گرفتند، پرداخت. یافته اصلی مطالعه حاضر، نشان‌دهنده کاهش قابل‌توجه سطح سرمی نشانگر التهابی CRP و بهبود کیفیت اووسیت و جنین در گروه دریافت‌کننده ترکیب اینوزیتول و متفورمین در مقایسه با گروه کنترل بود. این نتایج با شواهد فزاینده‌ای که نقش التهاب مزمن با درجه پایین را در پاتوفیزیولوژی PCOS و اختلالات تولیدمثلی مرتبط با آن برجسته می‌کنند، همسو است (۱۶، ۱۷).

کاهش معنادار CRP مشاهده شده در گروه مداخله، مؤید نقش بالقوه اینوزیتول در تعدیل پاسخ التهابی است. مطالعات پیشین نیز اثرات ضدالتهابی اینوزیتول را گزارش کرده‌اند (۱۱). علاوه بر این، یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر بهبود کیفیت اووسیت و جنین، با نقش حمایتی اینوزیتول در فولیکولوژنز و بلوغ اووسیت مطابقت دارد؛ به‌عنوان مثال، پاپالئو و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که مکمل میواینوزیتول (MI) کیفیت اووسیت و نرخ بارداری را در بیماران مبتلا به PCOS تحت IVF بهبود می‌بخشد و این اثر را به نقش MI در سیگنال‌دهی FSH و بلوغ سیتوپلاسمی نسبت دادند (۱۸). یافته‌های مطالعه حاضر همچنین با مطالعه کلازینگری و همکاران (۲۰۱۳) همسو بود؛ این مطالعه نشان داد که ترکیب MI و دی‌کایرواینوزیتول (DCI)[1] در مقایسه با DCI به‌تنهایی، در بهبود بلوغ اووسیت و نتایج IVF مؤثرتر بود و بر اهمیت تعادل بین ایزومرهای اینوزیتول تأکید کرد (۱۳).

مکانیسم‌های احتمالی اثر ترکیبی اینوزیتول و متفورمین در بهبود نتایج مشاهده شده در این مطالعه قابل‌توجه است. متفورمین، به‌عنوان یکی از داروهای متداول در مدیریت PCOS، با کاهش تولید گلوکز

[1] D-chiro-inositol

کبدی و بهبود حساسیت محیطی به انسولین عمل می‌کند (۱۹). از سوی دیگر، اینوزیتول نقش مهمی در سیگنال‌دهی انسولین در تخمدان از طریق اینوزیتول‌فسفوگلیکان‌ها (IPGs)[1] ایفا می‌کند که به‌عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه در مسیر انتقال پیام انسولین عمل می‌کنند. علاوه بر این، اینوزیتول در کاهش استرس اکسیداتیو نقش دارد؛ عاملی که خود یکی از عوامل مهم مرتبط با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد تخمدان در PCOS محسوب می‌شود (۲۰). بنابراین، ترکیب این دو مداخله ممکن است از طریق اثرگذاری بر مسیرهای متابولیک و آنتی‌اکسیدانی مکمل، به بهبود شرایط محیطی برای رشد و بلوغ اووسیت و تکوین جنین کمک کند. این رویکرد دوگانه که هم مقاومت به انسولین و هم اختلالات محیط میکروفولیکولی را مورد توجه قرار می‌دهد، در مطالعات پیشین به‌طور کامل بررسی نشده است.

بااین‌حال، لازم به ذکر است که نتایج مطالعات در زمینه اثربخشی اینوزیتول در PCOS متفاوت بوده است. به‌عنوان مثال، کامنو و همکاران (۲۰۱۵) هیچ بهبود قابل‌توجهی در نتایج IVF با مصرف اینوزیتول گزارش نکردند. این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از عواملی مانند دوز مصرفی، معیارهای ورود بیماران، مدت‌زمان مداخله یا تفاوت در ایزومرهای اینوزیتول مورد استفاده باشد (۲۱). از سوی دیگر، مطالعه کوتنائی و همکاران (۲۰۲۱) کارایی قابل‌مقایسه‌ای بین MI و متفورمین در بازگرداندن عملکرد تخمدان نشان داد (۲۲). مرور سیستماتیک شاول و همکاران (۲۰۱۸) نیز اثربخشی متغیری را در جمعیت‌های مختلف گزارش کرده و بر نیاز به استانداردسازی پروتکل‌های درمانی تأکید کرده است (۱۴). این یافته‌های متناقض، اهمیت طراحی دقیق مطالعات آینده و استانداردسازی پروتکل‌های درمانی را برجسته می‌کند.

محدودیت‌های مطالعه: با وجود نتایج مثبت، این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. نخست، انجام مطالعات چندمرکزی با حجم نمونه بیشتر می‌تواند قابلیت تعمیم نتایج به جمعیت‌های مختلف را افزایش داده و شواهد قوی‌تری در خصوص اثربخشی این مداخله فراهم کند. دوم، در این مطالعه، به‌جز سن، سایر متغیرهای پایه به‌طور جداگانه از نظر تفاوت بین دو گروه مورد بررسی قرار نگرفتند. بااین‌حال، با توجه به انجام تخصیص تصادفی شرکت‌کنندگان، انتظار می‌رود عوامل پایه و متغیرهای مخدوش‌کننده بالقوه به‌صورت تصادفی بین دو گروه توزیع شده و همگنی نسبی گروه‌ها حفظ شده باشد. با این وجود، عدم بررسی و کنترل جداگانه تمامی این متغیرها باید به‌عنوان یکی از محدودیت‌های مطالعه در نظر گرفته شود. سوم، پیامدهای مورد بررسی در مطالعه حاضر عمدتاً شامل کیفیت اووسیت و جنین بود و پیامدهای بالینی کلیدی مانند نرخ بارداری و تولد زنده به‌طور مستقیم ارزیابی نشدند. بنابراین، نمی‌توان بر اساس یافته‌های حاضر درباره تأثیر این مداخله بر پیامدهای نهایی درمان ناباروری نتیجه‌گیری کرد. چهارم، مدت‌زمان مداخله ممکن است برای ارزیابی کامل آثار بلندمدت آن کافی نباشد. در نهایت، عدم ارزیابی جامع طیف وسیعی از نشانگرهای التهابی، مانند TNF-α و IL-6 و شاخص‌های استرس اکسیداتیو، درک ما از مکانیسم‌های احتمالی اثر اینوزیتول را محدود می‌کند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که ترکیب اینوزیتول و متفورمین با کاهش بیشتر سطح CRP و بهبود کیفیت اووسیت‌ها، تعداد جنین‌ها و کیفیت جنین‌ها در بیماران مبتلا به PCOS تحت IVF همراه بود. این رویکرد ترکیبی، با هدف‌گیری همزمان مقاومت به انسولین و اختلالات محیط فولیکولی و التهابی، می‌تواند در بهبود کیفیت اووسیت و جنین نقش داشته باشد. با این‌حال، برای تأیید اثربخشی این ترکیب و تعیین جایگاه آن به عنوان یک گزینه درمانی استاندارد، انجام مطالعات بالینی بزرگ‌تر با طراحی دقیق‌تر و بررسی پیامدهای بالینی نهایی، از جمله نرخ بارداری و تولد زنده، ضروری است. با توجه به یافته‌های حاضر، ترکیب اینوزیتول و متفورمین می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه

[1] Inositol Phosphoglycans

برای بهبود برخی پیامدهای تولیدمثلی در بیماران مبتلا به PCOS با چالش‌های باروری مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان، که با فراهم آوردن بسترها و امکانات لازم، زمینه اجرای این پژوهش را فراهم کردند، و همچنین، از همکاری و همراهی صمیمانه تمامی کارکنان خدوم مرکز درمان ناباروری بیمارستان فاطمیه و مجموعه دانشگاه علوم پزشکی همدان که با حمایت و همکاری خود در اجرای این پژوهش نقش مؤثری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

هیچ تضاد منافعی وجود نداشت.

ملاحظات اخلاقی

در راستای رعایت اصول اخلاق در پژوهش، این مطالعه پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد IR.UMSHA.REC.1403.876 انجام شد. پیش از آغاز هرگونه مداخله، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از تمامی شرکت‌کنندگان اخذ گردید. همچنین، به شرکت‌کنندگان اطمینان داده شد که مشارکت در این پژوهش کاملاً داوطلبانه است و آنان حق دارند در هر مرحله از مطالعه، بدون هیچ‌گونه اجبار یا پیامد منفی، از ادامه همکاری انصراف دهند.

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی ارزشمند دانشگاه علوم پزشکی همدان به انجام رسیده است.

مشارکت نویسندگان

دکتر شمیم پیله‌وری در طراحی مطالعه و نظارت بر روند اجرای پژوهش؛ دکتر لطفی در نگارش پروپوزال، اجرا، گردآوری داده‌ها و پیگیری بیماران؛ دکتر ترکاشوند در تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله و بازبینی مقاله نهایی و ویرایش نهایی مقاله و دکتر طالبی قانع در بخش آماری و تجزیه و تحلیل داده‌های طرح مشارکت داشته‌اند. تمام نویسندگان مقاله نهایی را مطالعه و تأیید کردند.

منابع

1. Ning B, Zhang M, Su N, Bur R, Ma H, Liu K, et al. Global, regional, and National burden of polycystic ovary syndrome, 1990–2021: a comprehensive analysis of trends and projections based on the global burden of disease 2021 study. Gynecological Endocrinology 2025; 41(1):2535737.
2. Naz MS, Tehrani FR, Majd HA, Ahmadi F, Ozgoli G, Fakari FR, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. International journal of reproductive biomedicine 2019; 17(8):533.
3. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. Journal of clinical medicine 2023; 12(4):1454.
4. Torkashvand H, Shabani R, Artimani T, Pilehvari S, Moghimi M, Torkashvand L, et al. Enhancing oocyte competence in patients with polycystic ovarian syndrome: A microfluidic study on the effects of follicular fluid meiosis-activating sterol in in vitro oocyte maturation. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2025; 51(1): e16203.
5. Bansal B, Kishore AT, Kathiresan S, Ghachi AF, Pradhan S, Paul S, et al. A systematic review of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome (PCOS) and meta-analysis of interleukin-6 (IL-6) in case-control studies. Cureus 2025; 17(4).
6. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic low-grade inflammation in pathogenesis of PCOS. International journal of molecular sciences 2021; 22(7):3789.
7. Arabipoor A, Hasani F, Hafezi M, Irani S, Hosseini R, Nasiri N, et al. Global perspective on the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: a narrative review of different clinical guidelines. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2025; 28(8):68-83.
8. Behmard V, Hadizadeh-Talasaz F, Pishvaee M, Khajavian N, Rahmani Beilandi R. The effect of Vitex Agnus-Castus pill on follicles number and size in infertile women with polycystic ovary syndrome: A triple-blind placebo randomized clinical trial. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2022; 25(6):98-106.

9. Arefhosseini S, Roshanravan N, Asghari S, Tutunchi H, Ebrahimi-Mameghani M. Expression of inflammatory genes, WBC-derived inflammatory biomarkers and liver function indices: Effects of myo-inositol supplementation in obese patients with NAFLD. Journal of functional foods 2023; 104:105524.
10. Greff D, Juhász AE, Vancsa S, Varadi A, Sipos Z, Szinte J, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Reproductive Biology and Endocrinology 2023; 21(1):10.
11. Jamilian M, Farhat P, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Bahmani F, et al. Expression of concern: comparison of myo-inositol and metformin on clinical, metabolic and genetic parameters in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. Clinical endocrinology 2017; 87(2):194-200.
12. De Diego MV, Gómez-Pardo O, Groar JK, López-Escobar A, Martín-Estal I, Castilla-Cortázar I, et al. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. Archives of gynecology and obstetrics 2020; 302(5):1169-79.
13. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. Archives of Gynecology and Obstetrics 2013; 288(6):1405-11.
14. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018(12).
15. Lesoine B, Regidor PA. Prospective randomized study on the influence of myoinositol in PCOS women undergoing IVF in the improvement of oocyte quality, fertilization rate, and embryo quality. International journal of endocrinology 2016; 2016(1):4378507.
16. Deng H, Chen Y, Xing J, Zhang N, Xu L. Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome. Frontiers in immunology 2024; 15:1470283.
17. Orisaka M, Mizutani T, Miyazaki Y, Shirafuji A, Tamamura C, Fujita M, et al. Chronic low-grade inflammation and ovarian dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and aging. Frontiers in endocrinology 2023; 14:1324429.
18. Papaleo ME, Unfer MV, Baillargeon MJ, Fusi MF, Occhi MF, De Santis BS. RETRACTED: Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Fertil Steril 2009; 91(5):1750-4.
19. Attia GM, Almouteri MM, Alnakhli FT, Almouteri M, Alnakhli F. Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS)-related infertility. Cureus 2023; 15(8).
20. Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-inositol and D-chiro-inositol as modulators of ovary steroidogenesis: a narrative review. Nutrients 2023; 15(8):1875.
21. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. Gynecological Endocrinology 2015; 31(2):131-5.
22. Kutenaei MA, Teshnizi SH, Ghaemmaghami P, Eini F, Roozbeh N. The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. European Review for Medical & Pharmacological Sciences 2021; 25(7):3105.

The Effect of Adding Inositol to Metformin Therapy on C Reactive Protein Levels and In Vitro Fertilization Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial

Elham Lofti[1], Hossein Torkashvand[2], Elahe Talebi Ghane[3], Shamim Pilehvari[4*]

1. Gynecologist, Fertility and Infertility Research Center, Avicenna Clinical Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2. PhD of Biology Reproduction, Fertility and Infertility Research Center, Avicenna Clinical Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Biostatistics, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Institute of Health Sciences and Technologies, Avicenna Health Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
4. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Fertility and Infertility Research Center, Avicenna Clinical Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Received: Apr 21, 2026 **Accepted:** Jul 28, 2026

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women, characterized by ovulatory dysfunction and follicular changes. It impacts oocyte quality and ART outcomes. Evidence suggests that chronic inflammation plays a significant role in PCOS pathophysiology, and elevated markers like CRP can reduce fertility outcomes. This study was conducted with aim to evaluate the effect of adding inositol supplementation to metformin therapy on CRP levels and ART outcomes in women with PCOS.

Methods: This randomized clinical trial was conducted in 2023-2024 on 114 women diagnosed with PCOS who were candidates for IVF. The control group received metformin, while the intervention group received metformin plus inositol for at least two months prior to IVF. Oocyte retrieval, assessment of oocyte maturation, fertilization, and embryo quality were performed according to the standard protocols. CRP levels were measured before the procedure and on the day of oocyte retrieval. Data were analyzed using SPSS software (version 26) and independent t-test and Mann–Whitney U test. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Both groups showed a significant reduction in CRP levels; however, the reduction was greater in the inositol group ($p<0.001$). There was no statistically significant difference in the number of oocytes between the two groups. However, oocyte quality ($p=0.006$) and also the number of embryos was significantly higher in the intervention group (9.5 ± 3.4) than in the control group (6.7 ± 3.5) ($p=0.004$). Embryo quality was also significantly higher in the intervention group ($p=0.001$). In the regression analysis, being in the intervention group ($\beta=1.01$, $p=0.024$) and a reduction in CRP after the intervention ($\beta=-0.30$, $p=0.026$) were independently associated with better embryo quality.

Conclusion: The findings indicate that the combination of inositol and metformin can be a promising strategy for improving reproductive parameters in PCOS patients undergoing IVF.

Keywords: C-Reactive Protein, Inositol, In Vitro Fertilization Outcomes, Polycystic Ovary Syndrome

► **Please cite this article as:**
Lofti E, Torkashvand H, Talebi Ghane E, Shamim Sh. The Effect of Adding Inositol to Metformin Therapy on C Reactive Protein Levels and In Vitro Fertilization Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **Iran J Obstet Gynecol Infertil** 2026; 29(5):20-30. **DOI:** 10.22038/ijogi.2026.95440.6708