

نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در سبب‌شناسی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: مطالعه مروری

دکتر ناهید نصیری^۱، آرزو اعرابی پور^۲، دکتر پوپک افتخاری یزدی^{۳*}

۱. دکتری تخصصی مهندسی بافت، گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
۳. دکتری تخصصی آناتومی، گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۰۳

خلاصه

مقدمه: در سال‌های اخیر نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در سبب‌شناسی بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. بررسی مطالعات موجود در رابطه با اثرات واسطه‌های التهابی و استرس اکسیداتیو بر عملکرد تخمدان در بیماران مبتلا به PCOS، حاکی از نقش کلیدی این عوامل در پیشرفت و توسعه عوارض بیماری است. مطالعه مروری حاضر با هدف جمع‌بندی حضور و نقش واسطه‌های التهابی مذکور و همچنین تأثیر رویکردهای درمانی اخیر شامل استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی و عوامل ضدالتهابی در بهبود نتایج چرخه‌های درمان ناباروری در این بیماران انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، التهاب، استرس اکسیداتیو، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی، درمان ناباروری، آندروژن‌ها، سیتوکین‌ها و مقاومت به انسولین با استفاده از عملگرهای "AND" و "OR" از ژانویه ۱۹۹۱ تا دسامبر ۲۰۲۰ مورد جستجو قرار گرفتند.

یافته‌ها: پس از بررسی تمامی مقالات در این زمینه مشخص شد PCOS به‌عنوان یک بیماری ژنتیکی و خودایمنی با درجاتی از التهاب همراه است که نقش مهمی در سبب‌شناسی، پیشرفت و بروز بیماری دارد. اختلال در تخمک‌گذاری بیمار، افزایش غلظت رادیکال‌های آزاد اکسیژن در سلول‌های گرانولوزا و همچنین مایع فولیکولی در بیماران PCOS نابارور تحت درمان با تکنیک‌های کمک باروری گزارش شده است.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد هماهنگی بین سه عامل اصلی دریافت کربوهیدرات بالا از طریق رژیم غذایی، مقاومت به انسولین و هیپرآندروژنیسم را می‌توان آغازگر فرآیند القای التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران PCOS دانست. مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی و عوامل ضدالتهابی می‌تواند در بهبود نتایج سیکل‌های درمان ناباروری در این بیماران مفید باشد. با این حال، جمع‌بندی نتایج هنوز به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

کلمات کلیدی: آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو، التهاب، درمان کمک باروری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر پوپک افتخاری یزدی؛ مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۳۵۶۲۰۰۰؛ پست الکترونیک: eftkhari@royaninstitute.org

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱، شایع‌ترین بیماری در ایجاد عدم تعادل هورمونی و اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز است که حدود ۱۰٪ از زنان در دوران باروری (قبل از دوره یائسگی) را درگیر می‌کند و در ۷۰-۸۰٪ از مبتلایان با ناباروری و یا پایین آمدن توان باروری همراه است. PCOS یک تهدید جدی برای سلامت افراد در درازمدت است که با اختلالات روانی، متابولیکی و تولیدمثلی همراه بوده و شیوه زندگی در زنان بزرگسال را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). مهم‌ترین عوارض بالینی PCOS شامل: مقاومت به انسولین (IR)^۲، عدم تحمل گلوکز، هایپراندروژنیسم، اختلالات قاعدگی، چاقی (به‌ویژه چاقی شکمی)، اختلالات چربی مستقل از چاقی و مشکلات قلبی عروقی (۲) می‌باشد. علاوه بر این ناباروری یا کاهش توان باروری در این بیماران عمدتاً حاصل شرایط هایپراندروژنیک همراه با درجات خفیف التهاب در تخمدان‌ها است که در نهایت منجر به اختلال در فرآیند فولیکول‌زایی^۳ و عدم تخمک‌گذاری می‌شود (۳). تشخیص PCOS معمولاً بر اساس معیار معتبر روتردام^۴ انجام شده که طبق آن مشاهده دو مورد از سه مورد: ظاهر پلی کیستیک تخمدان‌ها با انجام سونوگرافی، هایپراندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی و اختلال در تخمک‌گذاری، لازمه تشخیص قطعی بیماری است (۴). دستورالعمل‌های درمانی موجود برای مدیریت PCOS بسته به علائم بالینی آن متفاوت بوده و عمدتاً شامل استفاده از داروهای بهبود دهنده مقاومت به انسولین، القاء تخمک‌گذاری و تنظیم آندروژن است (۵). به هر حال پیشنهاد دستورالعمل‌های درمانی جدید، مستلزم شناخت دقیق عوامل مؤثر در سبب‌شناسی بیماری است. در سال‌های اخیر اثبات حضور درجات خفیف التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران نابارور مبتلا به PCOS، توجه محققین را به سوی بررسی دقیق‌تر نقش التهاب در ایجاد و یا پیشرفت PCOS، به‌عنوان یک بیماری التهابی معطوف داشته است. بر

همین اساس و با توجه به مستندات موجود در ارتباط با درجات مختلف التهاب در بیماران PCOS و ایجاد ناباروری، درمان ناباروری در این افراد می‌تواند بر پایه غلبه بر التهاب و استرس اکسیداتیو ایجاد شده در بیماران باشد. مطالعه مروری حاضر با هدف پرداختن به نقش استرس اکسیداتیو و التهاب در سبب‌شناسی ایجاد و پیشرفت بیماری PCOS و تهیه فهرستی از ترکیبات مؤثر احتمالی در کنترل التهاب و استرس اکسیداتیو در این بیماران انجام شد. بسیاری از این ترکیبات از دسته ویتامین‌ها و مکمل‌های غذایی بوده، بنابراین ممکن است بتوان به‌دنبال انجام مطالعات سنجش سمیت و نیز اثربخشی احتمالی، یک یا چند ترکیب تأیید شده را با هدف کنترل التهاب و کسب نتایج درمانی بهتر در دستورالعمل درمانی بیماران قرار داد.

روش کار

در مقاله مروری حاضر، مطالعات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی سندرم تخمدان پلی کیستیک، التهاب، استرس اکسیداتیو، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی، درمان ناباروری، آندروژن‌ها، سیتوکین‌ها و مقاومت به انسولین به زبان انگلیسی و با استفاده از عملگرهای "AND" و "OR" از ژانویه ۱۹۹۱ تا دسامبر ۲۰۲۰ ارزیابی شد.

یافته‌ها

بر اساس جستجوی انجام شده در فاصله زمانی مشخص شده، تعداد ۱۲۰۰ مقاله در این زمینه به چاپ رسیده است. در مطالعه مروری حاضر نتایج به‌دست آمده در جدیدترین و مرتبط‌ترین مطالعات (۹۸ مقاله) در این زمینه بررسی، تحلیل و بحث شده است.

بحث

ایجاد التهاب و القاء استرس اکسیداتیو در PCOS
کلی و همکاران (۲۰۰۱)، سطح پایینی از التهاب مزمن را به‌عنوان یک مکانیسم جدید در سبب‌شناسی و پیشرفت PCOS معرفی کردند (۶). تا پیش از آن، PCOS به

¹ Polycystic ovary syndrome

² Insulin Resistance

³ Folliculogenesis

⁴ Rotterdam

به انسولین در بیماران مبتلا به PCOS ارتباط معنی داری مشاهده شده است، IL-6 می تواند یک نشانگر مناسب برای تشخیص میزان پاسخدهی به درمان در بیماران PCOS باشد (۱۴). به منظور ارزیابی دقیق سطح IL-6 در بیماران مبتلا به PCOS، یک متآنالیز از ۲۰ مقاله مرتبط (۱۶۱۸ بیمار) انجام شد. بر اساس نتایج این مطالعه، سطح IL-6 در بیماران PCOS نسبت به افراد سالم با BMI برابر، افزایش یافته بود. همچنین یک ارتباط مستقیم بین افزایش غلظت IL-6 خون با بالا رفتن سطح تستوسترون کل و نیز وقوع مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم مشاهده شد. بر اساس یافته های این متآنالیز، اگرچه سطح بالای IL-6 از دسته عوارض اصلی PCOS در زنان محسوب نمی شود؛ اما با این حال، می تواند به عنوان یک نشانگر تشخیصی مناسب در کلینیک مورد استفاده قرار گیرد (۱۴).

فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)^۳

اهمیت TNF- α در سبب شناسی مقاومت به انسولین، دیابت و چاقی در بیماران PCOS بیشتر شناسایی شده است (۱۵). کاهش میزان بیان انتقال دهنده نوع ۴ گلوکز (GLUT4)^۴ توسط TNF- α ، می تواند دلیلی بر اختلال در انتقال گلوکز به سلول ها باشد که در شرایطی مانند مقاومت به انسولین رخ می دهد (۱۶). افزایش سطح TNF- α ممکن است با افزایش تعداد فولیکول ها در هر تخمدان، هایپرپلازی فولیکولی، کاهش میزان تخمک گذاری و کاهش تولید پروژسترون در بیماران مبتلا به PCOS که تحت لقاح آزمایشگاهی یا IVF قرار می گیرند، همراه شود (۱۷، ۱۸).

اینترلوکین-۱۸ (IL-18)^۵

تاکنون ارتباط نزدیک بین PCOS و سطح افزایش یافته IL-18 در مطالعات متعدد مورد ارزیابی قرار گرفته است. یانگ و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که سطح سرمی IL-18 در زنان PCOS افزایش قابل توجهی را در مقایسه با افراد سالم نشان می دهد (۱۹). از طرفی گانتر و همکاران (۲۰۱۶)، نشان دادند که

عنوان یک بیماری وراثتی درگیر کننده سیستم های مختلف بدن، احتمالاً خودایمن، چندعاملی، همراه با عوارضی که منجر به اختلال در تخمک گذاری، اختلال در عروق کرونر قلب، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می شود، شناخته شده بود (۷). مطالعات بعدی، وجود نشانگرهای التهابی مانند اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱۸ (IL-18)، فاکتور نکروز توموری (TNF)، آمیلوئید A حاد سرمی (APSAA) و پروتئین فراخوان کننده مونوسیت ۱- (MCP-1) را به عنوان سرخه هایی برای ارتباط بین PCOS و التهاب، ارائه نمودند (۸، ۹). در ادامه جزئیات بیشتر در ارتباط با نقش برخی از مهم ترین نشانگرهای التهابی در سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته می شود.

پروتئین واکنشی C (CRP)^۱

در میان واسطه های التهابی پیشنهادی، CRP یک نشانگر زیستی است که در طیف وسیعی از پاسخ های التهابی شرکت می کند و کاربردهای تشخیصی زیادی در کلینیک دارد (۱۰). نتایج مطالعات اخیر نشان می دهد که سطح CRP در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بالا است (۱۰، ۱۱). داده های حاصل از متآنالیز ۳۱ مقاله که تعداد ۲۳۵۹ فرد مبتلا به PCOS را با تعداد ۱۲۸۹ فرد سالم مقایسه کرده بود، نشان داد که CRP، در میان سایر نشانگرهای التهابی، به میزان ۹۶٪ در بیماران PCOS بیشتر از زنان سالم است. نتایج گزارش شده توسط این متآنالیز علاوه بر تأیید ارتباط بین PCOS و CRP، نشان دهنده ارتباط مستقیم بین CRP و شاخص توده بدنی (BMI) بود؛ به این ترتیب که افزایش غلظت CRP ممکن است با اضافه وزن در این بیماران ارتباط داشته باشد (۱۲).

اینترلوکین-۶ (IL-6)^۲

یکی دیگر از این نشانگرهای التهابی و به عبارت دیگر یک سایتوکین پیش التهابی، IL-6 است که توسط بافت چربی ترشح شده و نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت التهاب در PCOS دارد (۱۳). از آنجایی که بین افزایش غلظت IL-6 و سطح تستوسترون کل، چاقی و مقاومت

³ Tumor Necrosis Factor- α

⁴ Glucose transporter type 4

⁵ Interleukin 18

¹ C- reactive protein

² Interleukin 6

افزایش وزن می‌تواند با افزایش سطح IL-18 در سرم و مایع فولیکولی همراه باشد. همچنین در این مطالعه مشخص شد که در پروتکل‌های تحریک تخمدانی، یک ارتباط بین پاسخ تحریک تخمدان و محتوای IL-18 در مایع فولیکولی وجود دارد که نقش کلیدی در موفقیت نتایج بارداری بعد از آن دارد (۲۰).

مولکول‌های چسباننده سلولی (CAMs)^۱

نقش مولکول‌های چسباننده سلولی مانند E-selectin، اندوتلین ۱، مولکول چسباننده بین سلولی-۱ (ICAM1)^۲ و مولکول چسباننده سلول‌های عروقی-۱ (VCAM1)^۳ در شکل‌گیری التهاب مزمن با شدت پایین و نیز اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال به خوبی شناخته شده است (۲۱). هم افراد مبتلا به دیابت و هم بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، سطوح افزایش یافته‌ای از مولکول‌های چسباننده عمومی را نشان می‌دهند (۲۲). بیان مولکول‌های ICAM-1 و VCAM-1 به‌طور خاص در سلول‌های گرانولوزا و تکا در مدل‌های PCOS موشی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج به‌دست آمده حاکی از افزایش بیان مولکول‌های چسباننده در سلول‌های مذکور بود و بر اساس نتایج به‌دست آمده از مطالعات اخیر، خاموش کردن و یا کاهش بیان موضعی VCAM-1 و سایر مولکول‌های دخیل در چسبندگی سلولی و فرآیندهای التهابی، می‌تواند به‌عنوان استراتژی‌های درمانی بالقوه برای PCOS محسوب شده و نویدبخش مدیریت آینده درمان باشند (۲۳). علاوه بر این، اخیراً، سطح کاهش یافته‌ای از استئوپروتگرین^۴، به‌عنوان یک نشانگر غیرکلاسیک التهاب که از آپوپتوز جلوگیری کرده و التهاب را کاهش می‌دهد، در بیماران PCOS گزارش شده است (۲۴). همچنین افزایش حجم متوسط پلاکتی (MPV)^۵، چاقی، بالا رفتن سطح شاخص تجمع پلاکت‌ها (۲۵) و افزایش سطح محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته

(AGEs)^۶ به‌عنوان یک واسطه التهابی در ایجاد مقاومت به انسولین در PCOS گزارش شده است (۲۶). افزایش سطح فریتین، یکی دیگر از نشانگرهای التهابی با شدت پایین، در بیماران PCOS است که دارای مقاومت به انسولین همراه با چاقی و یا بدون آن هستند (۲۷). لازم به ذکر است که افزایش سطح گردش برخی واسطه‌های التهابی مانند CRP در زنان PCOS لاغر، نشان می‌دهد که التهاب در این بیماران مستقل از چاقی است (۱۲).

استرس اکسیداتیو (OS)^۷ عبارت است از عدم تعادل بین اکسید کننده‌ها که همان رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^۸ ناشی از متابولیسم هوازی هستند و آنتی‌اکسیدان‌هایی که از بدن در برابر اثرات مضر ROS محافظت می‌کنند. استرس اکسیداتیو می‌تواند القاء‌کننده آسیب‌هایی مانند شکست DNA، آپوپتوز، نکروز و مرگ سلولی و نیز تغییرات اپی‌ژنتیکی (افزایش شدن گروه‌های متیل‌به DNA) باشد (۲۸، ۲۹). رادیکال‌های آزاد با افزایش فاکتور القاء شونده هیپوکسی-۱ (HIF-1)^۹ و نیز پروتئین فعال شده ۱ (AP-1)^{۱۰} می‌توانند سبب آزاد شدن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی شده و با فعال کردن مسیر پیام‌رسانی القاء کننده التهاب (NF-κB) به‌عنوان تنظیم کننده اصلی التهاب در سلول‌های پستانداران، باعث ایجاد پاسخ التهابی شوند (۳۰). استرس اکسیداتیو ارتباط نزدیکی با التهاب، سرطان و اختلالات مزمن مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت و PCOS دارد (۳۱، ۳۲). همچنین با توجه به شواهد و گزارش‌های موجود، استرس اکسیداتیو در کنار PCOS در جنبه‌های مختلف تولیدمثل طبیعی زنان و نیز نتایج تکنیک‌های کمک باروری (ART)^{۱۱} ایفای نقش می‌کند (۳۲).

مسیرهای پیام‌رسان مختلفی در بیماری‌های التهابی تحت تأثیر استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند. در نتیجه، انتخاب نشانگرهای استرس اکسیداتیو یکسان برای

⁶ Advanced Glycation End Products

⁷ Oxidative Stress

⁸ Reactive Oxygen Species

⁹ Hypoxia-Inducible Factor-1

¹⁰ Activated Protein-1

¹¹ Assisted reproductive technology

¹ Cell Adhesion Molecules

² Intercellular Adhesion Molecule 1

³ Vascular cell adhesion molecule 1

⁴ Osteoprotegerin

⁵ Mean Platelet Volume

چاقی یک فنوتیپ رایج در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک است و حدوداً در ۴۲٪ از این بیماران مشاهده می‌شود (۳۸). بر اساس گزارش‌های موجود، چاقی شکمی یا تجمع احشایی بافت چربی، در ۸۰-۴۰٪ از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و در ۵۰٪ از بیماران دارای BMI طبیعی نیز مشاهده شده و نقش مهمی در سبب‌شناسی سندرم‌های متابولیک ایفا می‌کند و ارتباط آن با PCOS، بیشتر از چاقی عمومی (چربی زیرجلدی) شناخته شده است (۳۸). علاوه بر این، چاقی (هم عمومی و هم شکمی) ارتباط معنی‌دار و اثبات شده‌ای با استرس اکسیداتیو دارد (۳۹). افزایش سطح آدیپوکین^۶ و کاهش سطح آدیپونکتین^۷، به‌عنوان عوارض ناشی از اختلالات لیپیدی و همچنین به‌عنوان نشانگرهای التهاب با شدت پایین، در PCOS مشاهده شده است (۴۰). افزایش سطح کلسترول که از نشانه‌های شایع اختلال در متابولیسم لیپیدی است، در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک مشاهده می‌شود. به‌طور کلی حدود ۷۰٪ از بیماران مبتلا به PCOS، سطوح مختلف اختلال لیپیدی را تجربه می‌کنند. افزایش سطح تری گلیسیریدها (TGs)، غلظت بالای کلسترول کل (TC) و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)^۸، در کنار سطوح پایین کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)^۹، همگی به‌عنوان نشانه‌های اختلال لیپیدی مرتبط با PCOS تعریف شده‌اند (۴۱). ارتباط معنی‌دار بین افزایش غلظت کلسترول و افزایش استرس اکسیداتیو در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است (۴۲). بنابراین، بالا رفتن سطح نشانگرهای اکسیداسیون لیپید و پروتئین‌ها در زنان چاق PCOS، شامل افزایش لیپوپروتئین اکسید شده با چگالی کم (OX-LDL)^{۱۰}، محصولات پروتئینی اکسید شده^{۱۱} (AOPP)، و همچنین واکنشی تیوباربیتوریک (TBARS)^{۱۲} و همچنین

تمامی این بیماری‌ها دشوار است. نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، به‌دلیل اختلال در عملکرد میتوکندری و کاهش حفاظت آنتی‌اکسیدانی (۳۳)، دارای سطوح افزایش یافته‌ای از نشانگرهای استرس اکسیداتیو یعنی مالون دی آلدئید (MDA^۱)، گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx^۲)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD^۳) و پاراکسوناز ۱- (PON-1^۴) هستند (۳۴). به‌همین دلیل، بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در خطر ابتلاء به سرطان پستان، آندومتر و تخمدان قرار دارند (۳۵).

هنوز مشخص نیست که سطح استرس اکسیداتیو تغییر یافته در بیماران PCOS، از خود بیماری نشأت می‌گیرد و یا پیامد یکی از عوارض بیماری مانند مقامت به انسولین است. ما پیش‌تر در مقاله خود گزارش کردیم که چاقی شکمی می‌تواند استرس اکسیداتیو موجود در خون و مایع فولیکولی بیماران را حتی مستقل از PCOS و تنها در حضور چاقی شکمی القاء کند (۳۳). چاقی و اختلالات متابولیک در زنان PCOS ممکن است مهم‌ترین عوامل برای کاهش سطح کل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (TAC^۵)، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو و التهاب باشد (۳۶). با این حال، گزارش‌های متناقض نشان می‌دهد که بیماران PCOS نابارور لاغر، سطوح بالاتری از MDA و استرس اکسیداتیو را در طول فرآیند IVF/ICSI در مقایسه با بیماران نابارور لاغر بدون PCOS نشان می‌دهند (۳۷).

در ادامه، به نقش عوارض مختلف ناشی از PCOS در القای استرس اکسیداتیو پرداخته می‌شود و از آنجایی که PCOS همیشه با یک یا چند مورد از این عوارض همراه است، به‌نظر می‌رسد استرس اکسیداتیو، یک جزء جدایی‌ناپذیر در پاتولوژی این بیماری باشد.

ارتباط چاقی و اختلالات لیپیدی با التهاب و استرس اکسیداتیو در PCOS

⁶ Adipokine

⁷ Adiponectin

⁸ low-Density Lipoprotein Cholesterol

⁹ high-Density Lipoprotein Cholesterol

¹⁰ Oxidized Low-Density Lipoprotein

¹¹ Advanced Oxidation Protein Products

¹² Thiobarbituric Reactive Substances

¹ Malondialdehyde

² Glutathione peroxidase

³ Superoxide dismutase

⁴ Paraxonase-1

⁵ Total antioxidant capacity

کاهش غلظت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز حاوی مس و روی (CuZn-SOD)^۱ و گلوکوتایون پراکسیداز (GSHPx)^۲ قابل انتظار است (۴۳).

اختلال در متابولیسم چربی مرتبط با PCOS، در قالب یک چرخه تنظیم بازخوردی^۳ قادر خواهد بود که سایر عوارض PCOS از قبیل هایپرآندروژنیسم، مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو را تشدید کرده و سبب پیشرفت PCOS و به تبع آن ناباروری شود. نتایج مطالعات انجام شده در حوضه ART نشان می‌دهند که چاقی می‌تواند کیفیت تخمک‌ها و رشد جنین قبل از لانه‌گزینی را تغییر دهد و این تغییر عمدتاً از طریق اختلال عملکرد میتوکندری، آپوپتوز و استرس ناشی از سمیت لیپیدها بر شبکه آندوپلاسمی رخ می‌دهد (۴۴).

مقاومت به انسولین (IR)، دلیل احتمالی برای استرس اکسیداتیو و یا شرایط التهابی مشاهده شده در PCOS

مشخص شده است که PCOS یک بیماری سیستمیک مزمن بوده و مکانیسم سبب‌شناسی آن با عوارضی چون هایپرآندروژنیسم، مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو همراه است (۴۵). نتایج مطالعات متعدد، ارتباط بین التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو با چاقی، هایپرآندروژنیسم و مقاومت به انسولین را در بیماران PCOS نشان داده‌اند (۳۳). ارتباط بین مقاومت به انسولین و چاقی، یکی از بارزترین این گزارش‌ها است. حدود ۵۰٪ از بیماران PCOS چاق دارای فنوتیپ مقاومت به انسولین هستند. به‌علاوه، این دو فنوتیپ پاتولوژیک، یعنی مقاومت به انسولین و چاقی، به‌شدت با اختلال در متابولیسم لیپیدها همراه هستند (۴۶). در نتیجه، به‌نظر می‌رسد که مقاومت به انسولین، یکی از مکانیسم‌های اصلی است که به‌وسیله آن، اختلال لیپیدی منجر به شکل‌گیری استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۸). باید متذکر شد که با وجود بروز هم‌زمان چاقی و مقاومت به انسولین، نقش آنها در سبب‌شناسی PCOS مستقل از یکدیگر است (۲).

مقاومت به انسولین که حدود ۷۰-۵۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را درگیر می‌کند، یک اختلال فیزیولوژیک بوده که در آن اثرات زیستی غلظت مشخصی از انسولین کمتر از میزان مورد انتظار است (۴۷). با وجود مقاومت به انسولین، سلول‌ها قادر به پاسخ‌دهی مناسب به انسولین نخواهند بود و این امر منجر به اختلال در متابولیسم گلوکز، افزایش قندخون و بالا رفتن غلظت انسولین در خون می‌شود (۴۷). افزایش قند خون ناشی از مقاومت به انسولین، سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود و بنابراین، مقاومت به انسولین در بیماران PCOS، معمولاً با بروز نشانگرهای استرس اکسیداتیو مانند کاهش گلوکوتایون^۴ (GSH) و افزایش MDA، اسیدچرب غیراستروئیدی (NEFA)^۵ و کربونیل پروتئین^۶ همراه است (۵۰-۴۸). به‌طور متقابل، استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت به انسولین ایفا می‌کند و اثر مهاری بر مسیر پیام‌رسانی انسولین دارد (۵۱). علاوه بر این، اثر محافظتی آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ان استیل سیستئین (NAC)^۷، ویتامین E و α لیپوئیک اسید بر حساسیت به انسولین نشان می‌دهد که این ترکیبات آنتی-اکسیدانی می‌توانند به‌عنوان رویکرد درمانی جدید در پروتکل‌های درمانی مورد استفاده قرار گیرند (۵۲).

التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از مقاومت به انسولین مرتبط با PCOS، عمدتاً از طریق نقایص موجود در مسیر، پس از گیرنده‌های انسولین ایجاد می‌شود و بنابراین درحالی که خود گیرنده‌های انسولین در PCOS طبیعی هستند، سوبسترای مربوط به گیرنده انسولین (IRS)^۸، نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت به انسولین دارد (۵۳). در استرس اکسیداتیو، IRS به‌طور غیرطبیعی توسط پروتئین کینازهای فعال شده مخصوص، فسفوریله و مهار می‌شود و این اتفاق، ظرفیت سوبسترا را برای اتصال طبیعی به گیرنده انسولین کاهش می‌دهد. این پدیده از فعال شدن عوامل پایین دست

⁴ Glutathione

⁵ Nonesterified Fatty Acid

⁶ Protein carbonyl

⁷ N-acetylcysteine

⁸ Insulin Receptor Substrate

¹ Copper-Zinc-Containing

² Glutathione Peroxidase

³ Regulatory feedback cycle

GSH در مدل‌های حیوانی PCOS همراه شود (۶۲-۶۰). این یافته‌ها به خوبی ارتباط نزدیک بین هایپرآندروژنیسم، التهاب و چاقی در PCOS را نشان می‌دهند. با توجه به این شواهد، به نظر می‌رسد توضیح منطقی برای توالی پاتولوژیک عوارض بیماری به شرح زیر باشد: استرس اکسیداتیو زمینه‌ساز ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود. مقاومت به انسولین نیز به نوبه خود، سبب شکل‌گیری هایپرآندروژنیسم می‌شود. در ادامه هایپرآندروژنیسم است که استرس اکسیداتیو را القاء کرده و منجر به ادامه این چرخه بازخوردی بیماری‌زا که نقش مهمی در پاتوژنز PCOS دارد، می‌شود. با این حال، استرس اکسیداتیو حتی در غیاب مقاومت به انسولین و چاقی، با PCOS همراه است (۶۳).

اختلال در تخمک‌گذاری در فضای التهابی تخمدان مبتلایان به PCOS

زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک اغلب دچار ناباروری یا کاهش توان باروری ناشی از اختلال عملکرد تخمدان هستند. کاهش تعداد تخمک‌های بالغ، کاهش میزان لقاح، کاهش کیفیت و تسهیم جنین^۶ و نیز افزایش میزان سقط جنین، از مهم‌ترین اختلالات باروری رایج در بین بیماران PCOS ناباروری هستند که چرخه درمانی IVF/ICSI را تجربه کرده‌اند. ناباروری ناشی از اختلال عملکرد تخمدان در این بیماران معمولاً با کاهش حجم کل و حجم قشر تخمدان در ارتباط است. این کاهش حجم معمولاً به دلیل افزایش تعداد آترزی فولیکول‌ها و کاهش تعداد فولیکول‌های آنترال اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، تجمع فولیکول‌های زیرقشری کوچک، افزایش متوسط تعداد فولیکول‌های پرایمری و پره‌آنترال، افزایش سطح استرادیول در روز تجویز hCG و اختلال در عملکرد سلول گرانولوزا، از دیگر عوارض شناخته شده در تخمدان به‌شمار می‌روند (۶۴). سلول‌های گرانولوزا در رویدادهای مختلف و مهمی در جریان فولیکولوژنز از تکوین تخمک و تخمک‌گذاری گرفته تا لقاح و لانه‌گزینی جنین حاصله را دربر می‌گیرد و بنابراین اختلال در عملکرد سلول‌های گرانولوزا، با فولیکولوژنز غیرطبیعی و ناباروری در زنان PCOS همراه است (۶۵).

مانند فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K)^۱ جلوگیری کرده و سیگنالینگ طبیعی انسولین را مختل می‌کند (۵۴). اختلال در سیگنالینگ انسولین سپس موجب تشدید مقاومت به انسولین و ایجاد هایپرانسولینمی^۲ جبرانی می‌شود. متعاقباً، هایپرانسولینمی می‌تواند سبب پیشرفت تولید آندروژن حاصل از تحریک هورمون LH^۳ بر روی گیرنده‌های آندروژن و یا گیرنده‌های فاکتور رشد انسولین (IGF-1)^۴ شده و به این ترتیب زمینه‌ساز ایجاد هایپرآندروژنیسم تخمدانی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و ایجاد عملکرد غیرطبیعی تخمدان شود (۵۵). بنابراین، به نظر می‌رسد که هایپرآندروژنیسم در افراد مبتلا به PCOS، می‌تواند حاصل مقاومت به انسولین باشد (۵۲).

رابطه بین مقاومت در برابر انسولین با هایپرآندروژنیسم (HA) و التهاب در PCOS

هایپرآندروژنیسم، یکی از عوارض کلاسیک و رایج در PCOS است که در ۷۰-۸۰٪ بیماران مشاهده می‌شود (۵۶). علی‌رغم عدم قطعیت در مورد نقش هایپرآندروژنیسم در پاتولوژی PCOS، شواهد زیادی از همراهی هایپرآندروژنیسم با التهاب، نشانگرهای استرس اکسیداتیو، چاقی و مقاومت به انسولین وجود دارد (۵۷). به‌همین ترتیب، گزارش شده است که TNF- α ، به عنوان یک نشانگر التهابی شناخته شده حاصل از مسیر پیام‌رسان NF- κ B عمدتاً سبب افزایش تولید آندروژن در تخمدان می‌شود (۵۸). واکنش نامناسب سلول‌های گرانولوزای غیرطبیعی تخمدان در پاسخ به رادیکال‌های آزاد، می‌تواند سبب پیشرفت وضعیت هایپرآندروژنیسم در تخمدان‌ها شود (۵۹) که بر اساس مشاهدات، این شرایط می‌تواند با افزایش بافت چربی و افزایش سطح تری‌گلیسیرید، افزایش قندخون ناشتا (FBG)، افزایش انسولین سرم ناشتا و مقاومت به انسولین، بالا رفتن سطح نشانگرهای استرس اکسیداتیو مانند MDA، SOD^۵ و

¹ Phosphatidylinositol 3-kinase

² Hyperinsulinemia

³ Luteinizing Hormone

⁴ Insulin like growth factor-1

⁵ Superoxide dismutase

⁶ Embryo cleavage

در پاسخ به افزایش تعداد فولیکول‌های کوچک در تخمدان‌های PCOS، سلول‌های گرانولوزا موجود در فولیکول در حال رشد، شروع به ترشح مقدار بیشتری از هورمون ضدمولرین (AMH)^۱ می‌کنند (۲۶) که در قالب تنظیم بازخوردی منفی، سطح FSH را کاهش داده و در نهایت تعداد فولیکول‌های آنترال را، به‌عنوان فولیکول‌های وابسته به FSH، کاهش می‌دهد (۶۶). به هر حال، اختلالات تخمدان در PCOS ممکن است در اثر هر یک از عوامل مؤثر در پاتولوژی بیماری مانند التهاب، مقاومت به انسولین و هایپرآندروژنیسم ایجاد شود. به‌عنوان مثال، حضور تعداد قابل توجهی از ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها در تخمدان‌های PCOS، نشان‌دهنده یک التهاب مزمن است که ممکن است با اختلال در فولیکولوژنز همراه باشد (۵۲). علاوه بر این، سطوح بالاتر رادیکال‌های آزاد و نشانگرهای التهابی مانند IL-6 و TNF- α در سلول‌های گرانولوزا و مایع فولیکولی بیماران PCOS می‌تواند با کاهش کیفیت تخمک و به‌دنبال آن، کاهش توان باروری همراه شود (۶۷).

یکی دیگر از آسیب‌های مشاهده شده، ضخامت زونا پلوسیدا در تخمک‌های بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است که به‌طور قابل توجهی کمتر از سایر بیماران غیر PCOS است و معمولاً به میزان زیادی با آپوپتوز در سلول‌های گرانولوزا، به‌عنوان سلول‌هایی که در تشکیل زونا پلوسیدا شرکت می‌کنند، ارتباط دارد. بر اساس مشاهدات، این آسیب می‌تواند حاصل استرس اکسیداتیو القاء شده باشد (۶۸). آپوپتوز سلول گرانولوزا می‌تواند سبب آترزی فولیکولی شده (۶۹)، بنابراین با سندرم فولیکول خالی ارتباط دارد (۷۰). از سوی دیگر، التهاب ذاتی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به PCOS باعث تکثیر سلول‌های گرانولوزایی که آندروژن تولید می‌کنند، شده و به این ترتیب سبب شکل‌گیری هایپرآندروژنیسم تخمدانی می‌شود (۵۲). این چرخه معیوب به نوبه خود منجر به پیشرفت بیماری می‌شود. مشاهده شده است که کاهش غلظت IL-6، MDA و TNF- α از طریق مصرف ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و

ضدالتهابی می‌تواند حجم و عملکرد تخمدان و الگوی هورمونی آن را بازیابی کند (۳، ۷۱).

هایپرآنسولینیسمی در تخمدان همچنین ممکن است به واسطه افزایش تبدیل پروژسترون به آندروستندیون توسط سلول‌های گرانولوزا، ترشح تستوسترون را افزایش داده و منجر به القاء هایپرآندروژنیسم شود (۷۲). هایپرآندروژنیسم حاصل ممکن است با افزایش ترشح LH، سبب افزایش تکثیرهای گرانولوزا شده و چرخه معیوب بیماری‌زا را ادامه دهد. به‌عنوان مثال، آندروژن اضافی سبب تحریک رشد فولیکول‌های پرایمری و پریموردیال که گیرنده‌های آندروژن بیشتری را در مقایسه با فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال بیان می‌کنند، شده و سپس باعث افزایش غلظت AMH می‌شود. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، این عدم تعادل هورمونی ممکن است متعاقباً رشد تخمک‌ها را مختل کرده و توان باروری در آینده را کاهش دهد (۷۳).

بازده درمان‌های کمک باروری در بیماران مبتلا به PCOS: ارتباط بین التهاب یا استرس اکسیداتیو

در بیماران با نحوه پاسخ‌دهی به درمان

با وجود اینکه اغلب در طی چرخه‌های درمانی IVF/ICSI تعداد تخمک‌های جمع‌آوری شده در بیماران PCOS در مقایسه با سایر بیماران بیشتر است، اما کیفیت تخمک، میزان لقاح، میزان تسهیم و میزان تکوین طبیعی جنین در این بیماران به‌طور معمول پایین‌تر است و این مطلب، دلیل بازده درمانی پایین‌تر در این بیماران را بیان می‌کند (۶۴). همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، حضور نشانگرهای مربوط به استرس اکسیداتیو یا التهاب در سرم و مایع فولیکولی بیماران PCOS و همچنین در سلول‌های گرانولوزای اطراف تخمک گزارش شده است (۷۴). اختلال در عملکرد تخمدان (پیری تخمدان) و کاهش شانس وقوع حاملگی بعدی، از دیگر شاخصه‌های مرتبط با نتایج درمان ناباروری است که ممکن است تحت تأثیر التهاب و استرس اکسیداتیو باشد (۷۵). در نتیجه، این فرضیه که اکثر موارد عدم موفقیت درمان در بیماران PCOS می‌تواند ناشی از استرس اکسیداتیو باشد، تقویت می‌شود.

¹ Antimüllerian Hormone

یکی از مشخص‌ترین نشانگرهای استرس اکسیداتیو، ۸-ایزوپروستان (8-IP)^۱ است که با نتایج درمان ناباروری در بیماران PCOS مرتبط است که افزایش سطح آن در سرم خون با میزان سقط بیشتر جنین همراه است (۷۵). MDA و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TOC)^۲ از دیگر نشانگرهای استرس اکسیداتیو هستند که سطح سرم و مایع فولیکولی آنها در بیماران PCOS با کیفیت جنین در این بیماران ارتباط تنگاتنگی دارد (۷۶). از سوی دیگر، در طی مرحله تحریک تخمدان، تجمع بیش از حد رادیکال‌های آزاد در سلول‌های گرانولوزای احاطه کننده تخمک، ممکن است باعث القاء آپوپتوز در این سلول‌ها شود و با سندرم فولیکول خالی، کاهش تعداد تخمک‌های بازایی شده، کاهش میزان لقاح و همچنین با کاهش تسهیم و میزان حاملگی همراه است (۷۸).

۸-هیدروکسی-۲-دوکسی گوانوزین^۳ (8-OHdG) یک نشانگر مهم استرس اکسیداتیو است که کاهش سطح آن در مایع فولیکولی فولیکول غالب در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، نشان‌دهنده کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی آن‌هاست (۷۵) و همچنین یکی دیگر از پیش‌بینی کننده‌های بلوغ تخمک و میزان لقاح موفق در بیماران PCOS است. سطح 8-OHdG در این بیماران به‌خوبی می‌تواند نتایج بالینی ART را به میزان نسبتاً دقیقی پیش‌بینی کند. با این حال، با توجه به نقش غیرقابل انکار استرس اکسیداتیو و التهاب در پاتولوژی PCOS و پیامدهای چرخه ART، به‌نظر می‌رسد که تعدیل استرس اکسیداتیو و التهاب، باید بخشی جدایی‌ناپذیر از آینده پروتکل‌های درمان ناباروری در بیماران PCOS باشد.

آنتی‌اکسیدان‌ها و عوامل ضدالتهابی در دست تحقیق به‌منظور درمان بیماران نابارور مبتلا به PCOS

با توجه به پاتولوژی پیچیده و چندعاملی PCOS، درمان این اختلال عمدتاً بسته به فنوتیپ و علائم بیمار است (۷۷). ویژگی‌های بالینی افراد PCOS متفاوت بوده و شامل: اختلالات باروری (ناباروری)، کاهش توان

باروری، اختلالات متابولیک (چاقی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع II، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی - عروقی و بیماری کبد چرب غیرالکلی) و آسیب‌های روانی (اضطراب، افسردگی، اختلال در کیفیت زندگی و غذا خوردن) است (۷۸). تاکنون چندین گزینه برای مدیریت هرچه بیشتر و بهتر درمان ناباروری شامل اصلاح شیوه زندگی، تحریک تخمدان با لرتروزول/ کلومیفن سیترات/ گنادوتروپین‌ها و در صورت مقاومت به دارو، جراحی تخمدان لاپاراسکوپی و در نهایت تکنیک‌های کمک باروری (ART)، گزارش شده است. با توجه به ارتباط تنگاتنگ استرس اکسیداتیو و التهاب با پاتولوژی PCOS، در ادامه فهرستی از داروها یا ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و یا ضدالتهابی برای غلبه بر مشکل ناباروری و بهبود میزان موفقیت در زنان PCOS تحت درمان ART ذکر می‌شود که پیشنهاد این ترکیبات مبتنی بر شواهد واقعی و نتایج درمانی مشاهده شده در مطالعات پیشین است.

الف- ترکیبات آنتی‌اکسیدانی

ملاتونین^۴: ملاتونین به‌دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی، به‌عنوان یک فاکتور جدید برای درمان PCOS در حال بررسی است (۷۹). فرض بر این است که درمان ملاتونین ممکن است به‌طور قابل توجهی به حفظ سطح آندروژن‌های غدد جنسی و تعادل LH/FSH کمک کند (۸۰). سطح ملاتونین در مایع فولیکولی زنان مبتلا به PCOS به میزان قابل توجهی کمتر از زنان سالم است و این احتمالاً به‌دلیل اختلال تخمک‌گذاری در این بیماران است (۸۱).

N-استیل سیستئین (NAC): NAC نوع استیل شده اسید آمینه L-cysteine است. NAC می‌تواند به عنوان حساس کننده انسولین، آنتی‌اکسیدان و عامل ضدالتهابی که باعث بهبود اختلالات لیپیدی و مقاومت به انسولین در زنان PCOS می‌شود، عمل کند (۸۲).

ال-کارنیتین^۵: ال-کارنیتین یک مولکول کوچک محلول در آب است که برای اکسیداسیون طبیعی اسیدهای چرب بلند زنجیره در میتوکندری ضروری است. ال-

^۱ 8-Isoprostane

^۲ Total Antioxidant Capacity

^۳ 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

^۴ N-acetyl-5-methoxytryptamine

^۵ L-carnitine

کارنیتین می‌تواند با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود، غشاء سلولی و DNA را در برابر آسیب‌های حاصل از رادیکال‌های آزاد اکسیژنی محافظت کند (۸۳). مصرف خوراکی ال-کارنیتین در زنان نابارور می‌تواند سبب بهبود قابلیت تکوین تخمک‌ها، بهبود لقاح و افزایش شانس تولد نوزاد سالم شود (۸۴).

کوآنزیم کیو-۱۰ (CoQ10): CoQ10 یک ماده شبه ویتامین محلول در لیپید است که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کرده و از پراکسیداسیون لیپیدها و اکسیداسیون DNA جلوگیری می‌کند (۸۵). مصرف CoQ10 در بیماران نابارور PCOS منجر به کاهش وزن، کاهش تستوسترون و نیز کاهش استرس اکسیداتیو در سرم خون می‌شود (۸۶).

ویتامین E: ویتامین E یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی است که پراکسید هیدروژن، یون‌های سوپراکسید و هیدروکسیل را سرکوب کرده و با ایجاد اختلال در واکنش‌های زنجیره‌ای پراکسیداسیون، مانع تولید رادیکال آزاد می‌شود (۸۷).

ویتامین C: ویتامین C یا اسید اسکوربیک، یک آنتی‌اکسیدان محلول در آب است که کاهش غلظت آن در بیماران مبتلا به PCOS نسبت به افراد سالم تا پیش از این به اثبات رسیده است (۸۸).

ویتامین D: ویتامین D یا ویتامین آفتاب، یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی دیگر است که احتمالاً با افزایش سنتز و آزادسازی انسولین، افزایش بیان گیرنده انسولین و یا سرکوب سایتوکین‌های پیش‌التهابی که در ایجاد مقاومت به انسولین نقش دارند، می‌تواند بر متابولیسم گلوکز و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اثرگذار باشد (۸۹).

سلینیوم: سلینیوم یک عنصر کمیاب ضروری است که به‌عنوان آنزیم تخریب‌کننده ROS عمل کرده و دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی است (۹۰). درمان بیماران مبتلا به PCOS با سلینیوم، می‌تواند سبب افزایش کیفیت تخمک‌ها شده و از این جهت اثراتی مشابه متفورمین دارد (۹۱-۹۳).

کوئرستین^۲: کوئرستین یک فلاونوئید فعال زیستی است که در بیش از ۱۰۰ نوع از گیاهان دارویی معرفی شده در طب چینی یافت می‌شود (۹۱)، دارای خواص مهارکننده و آنتی‌اکسیدانی رادیکال است و به‌طور گسترده برای درمان اختلالات متابولیک و التهابی استفاده می‌شود (۹۲).

ب- ترکیبات ضدالتهابی

متفورمین: متفورمین ترکیبی است که برای کاهش سطح قند خون استفاده می‌شود، عوارض جانبی آن محدود بوده و اولین خط درمان در بیماران مبتلا به دیابت نوع II و بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک است. تاکنون مطالعات زیادی اثرات مستقیم آن بر کنترل التهاب، متابولیسم گلوکز و استروئیدوزن تخمدان انسان را نشان داده‌اند (۹۳، ۹۴).

اسیدچرب غیراشباع امگا-۳: بر اساس مشاهدات، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مکمل امگا-۳ نقش مفیدی را در بهبود حساسیت به انسولین و تنظیم پروفایل لیپیدی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نشان می‌دهد (۹۵). مکمل‌های اسیدهای چرب امگا-۳ می‌توانند با تولید و ترشح آدیپوکین‌های ضدالتهابی (مانند آدیپونکتین) و کاهش غلظت سیتوکین‌های پیش‌التهابی و سرکول التهاب، حساسیت به انسولین را افزایش دهند (۹۶).

استاتین‌ها: استاتین‌ها از دسته فاکتورهای دارویی هستند که به‌طور انتخابی ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلووتاریل-کوآنزیم A ردوکتاز، آنزیم محدودکننده سرعت در مسیر زیست ساخت کلسترول را مهار می‌کنند (۹۷). تجویز استاتین‌ها در زنان چاق PCOS با اختلالات هم‌زمان چربی، منجر به کاهش سطح تستوسترون سرم و بهبود پرمویی (از علائم شایع هایپراندروژنیسم) شده است (۹۵، ۹۷).

رسوراترول^۳: رسوراترول (۳،۵،۴-تری هیدروکسی ترانس استیلبن)، یک پلی فنول طبیعی است که در انگور، انواع توت‌ها و بادام‌زمینی یافت می‌شود. رسوراترول در گیاهان به‌عنوان یک مکانیسم دفاعی طبیعی در پاسخ به اشعه

² Quercetin
³ Resveratrol

¹ Coenzyme Q10

بودند؛ به این ترتیب در صورتی که بینش دقیقی از نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در پاتولوژی PCOS و فنوتیپ‌های مختلف آن وجود داشته باشد، در مراحل بعد و به دنبال انجام تست‌های جامع اثربخشی و سنجش سمیت احتمالی، می‌توان زیر نظر و مراقبت پزشک، از داروها یا ترکیبات ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدانی تأیید شده، در راستای کنترل و کاهش سطح استرس اکسیداتیو و التهاب در بیماران قدم برداشت.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پژوهشگاه رویان جهاد دانشگاهی به خصوص گروه‌های تحقیقاتی جنین‌شناسی و ناباروری زنان که در گردآوری مطالب فوق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

ماوراء بنفش و عفونت‌های قارچی و باکتریایی تولید می‌شود (۷۷). تا به امروز شواهدی دال بر عملکرد ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و محافظتی این ترکیب بر روی انسان گزارش شده است (۹۸).

همان‌طور که در ابتدای این قسمت به آن اشاره شد، اثربخشی اغلب این ترکیبات در دست تحقیق است و گنجاندن آنها در پروتکل‌های درمانی انسان، نیازمند انجام تحقیقات وسیع و دقیق بیشتر و بررسی اثربخشی و رد احتمال سمیت آنها است.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، عمده مطالعات انجام شده در ارتباط با نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در سبب شناسی بیماری PCOS و پیشرفت عوارض آن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده حاکی از یک ارتباط مستقیم و معنی‌دار بین PCOS و التهاب/ استرس اکسیداتیو

منابع

1. Goldrat O, Delbaere A. PCOS: update and diagnostic approach. *Clinical biochemistry* 2018; 62:24-31.
2. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly cystic ovarian syndrome: an updated overview. *Frontiers in physiology* 2016; 7:124.
3. Kalhori Z, Mehranjani MS, Azadbakht M, Shariatzadeh MA. L-Carnitine improves endocrine function and folliculogenesis by reducing inflammation, oxidative stress and apoptosis in mice following induction of polycystic ovary syndrome. *Reproduction, Fertility and Development* 2019; 31(2):282-93.
4. Wang R, Mol BW. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria?. *Human Reproduction* 2017; 32(2):261-4.
5. Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, Cappelli V, De Leo V. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(1):4-9.
6. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(6):2453-5.
7. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 182:27-36.
8. Hong L, Zhang Y, Wang Q, Han Y, Teng X. Effects of interleukin 6 and tumor necrosis factor- α on the proliferation of porcine theca interna cells: Possible role of these cytokines in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55(2):183-7.
9. Furat Rencher S, Kurnaz Ozbek S, Eraldemir C, Sezer Z, Kum T, Ceylan S, et al. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study. *J Ovarian Res* 2018; 11(1):1-6.
10. Brouillet S, Boursier G, Anav M, Du Boulet De La Boissière B, Gala A, Ferrieres-Hoa A, et al. C-reactive protein and ART outcomes: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2020; 26(5):753-73.
11. Kahyaoglu S, Yumuşak OH, Ozyer S, Pekcan MK, Erel M, Cicek MN, et al. Clomiphene citrate treatment cycle outcomes of polycystic ovary syndrome patients based on basal high sensitive C-reactive protein levels: a cross-sectional study. *International Journal of Fertility & Sterility* 2017; 10(4):320.
12. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95(3):1048-58.
13. Borthakur A, Prabhu YD, Gopalakrishnan AV. Role of IL-6 signalling in polycystic ovarian syndrome associated inflammation. *Journal of Reproductive Immunology* 2020; 141:103155.
14. Peng Z, Sun Y, Lv X, Zhang H, Liu C, Dai S. Interleukin-6 levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2016; 11(2):e0148531.
15. Gao L, Gu Y, Yin X. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PloS one* 2016; 11(10):e0164021.

16. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *Journal of Biological Chemistry* 1991; 266(32):21839-45.
17. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(6):1177-82.
18. Rostamtabar M, Esmailzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Bae M, Shirafkan F, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *Journal of Cellular Physiology* 2021; 236(2):824-38.
19. Yang Y, Qiao J, Li R, Li MZ. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome?. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9(1):1-5.
20. Günther V, Alkatout I, Fuhs C, Salmassi A, Mettler L, Hedderich J, et al. The role of interleukin-18 in serum and follicular fluid during in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *BioMed research international* 2016; 2016.
21. Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Relationships among ET-1, PPARγ, oxidative stress and endothelial dysfunction in diabetic animals. *Journal of Smooth Muscle Research* 2008; 44(2):41-55.
22. Koleva DI, Orbetzova MM, Nikolova JG, Tyutyundzhiev SB. Adipokines and soluble cell adhesion molecules in insulin resistant and non-insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2016; 122(4):223-7.
23. Solano ME, Sander VA, Ho H, Motta AB, Arck PC. Systemic inflammation, cellular influx and up-regulation of ovarian VCAM-1 expression in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Reproductive Immunology* 2011; 92(1-2):33-44.
24. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Nieszporek T, Wojaczyńska-Stanek K, Żak-Gołąb A, et al. The influence of weight loss on serum osteoprotegerin concentration in obese perimenopausal women. *Obesity* 2007; 15(8):1925-9.
25. Yang A, Pizzulli L, Lüderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006; 117(4):371-7.
26. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Reviews in molecular medicine* 2008; 10.
27. Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, Sanchón R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care* 2007; 30(9):2309-13.
28. Donkena KV, Young CY, Tindall DJ. Oxidative stress and DNA methylation in prostate cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010.
29. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008; 266(1):6-11.
30. Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II—editorial review. *C Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(2):125-31.
31. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah JJ. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol* 2015; 71:40-56.
32. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016.
33. Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Salman-Yazdi R, Zolfaghari Z, et al. Abdominal obesity can induce both systemic and follicular fluid oxidative stress independent from polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 184:112-6.
34. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *F Free Radic Biol Med* 2010; 49(11):1603-16.
35. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78(8):782-5.
36. Khashchenko E, Vysokikh M, Uvarova E, Krechetova L, Vtorushina V, Ivanets T, et al. Activation of Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome in Combination with Metabolic Disorders and Excessive Body Weight. *J Clin Med* 2020; 9(5):1399.
37. Melo AS, Kliemchen J, Junior AA, Ferriani RA, Navarro PA. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: evaluation during ovarian stimulation for ICSI. *Reproduction (Cambridge, England)*; 2016.
38. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2):544-51.
39. Choi HD, Kim JH, Chang MJ, Kyu-Youn Y, Shin WG. Effects of astaxanthin on oxidative stress in overweight and obese adults. *Phytother Res* 2011; 25(12):1813-8.
40. Glintborg D. Endocrine and metabolic characteristics in polycystic ovary syndrome. *Dan Med J* 2016; 63(4).
41. Ghaffarad A, Amani R, Sadaghiani MM, Darabi M, Cheraghian B. Correlation of serum lipoprotein ratios with insulin resistance in infertile women with polycystic ovarian syndrome: A Case Control Study. *Int J Fertil Steril* 2016; 10(1):29.
42. Imran A, Butt MS, Arshad MS, Arshad MU, Saeed F, Sohaib M, et al. Exploring the potential of black tea based flavonoids against hyperlipidemia related disorders. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1):1-6.

43. Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12):6454-9.
44. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility* 2017; 107(4):840-7.
45. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2013; 19(3):268-88.
46. Klop B, Elte JW, Castro Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5(4):1218-40.
47. Salvado L, Palomer X, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2015; 26(8):438-48.
48. Mohamadin AM, Habib FA, Elahi TF. Serum paraoxonase 1 activity and oxidant/antioxidant status in Saudi women with polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology* 2010; 17(3):189-96.
49. Dias JP, Talbot S, Sénécal J, Carayon P, Couture R. Kinin B1 receptor enhances the oxidative stress in a rat model of insulin resistance: outcome in hypertension, allodynia and metabolic complications. *PloS one* 2010; 5(9):e12622.
50. Castro MC, Massa ML, Arbeláez LG, Schinella G, Gagliardino JJ, Francini F. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: A liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid. *Life sciences* 2015; 137:1-6.
51. Rudich AS, Kozlovsky N, Potashnik RU, Bashan NA. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 1997; 272(5):E935-40.
52. González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* 2012; 77(4):300-5.
53. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, De Bittencourt PI, Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015; 2015.
54. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12(3):159-69.
55. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1986; 62(5):904-10.
56. Nisenblatt V, Norman RJ. Androgens and polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2009; 16(3):224-31.
57. González F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. Hyperglycemia alters tumor necrosis factor- α release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(9):5336-42.
58. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor- α stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *biology of reproduction* 1999; 61(4):993-8.
59. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(1):336-40.
60. Nikolić M, Macut D, Djordjevic A, Veličković N, Nestorović N, Bursać B, et al. Possible involvement of glucocorticoids in 5 α -dihydrotestosterone-induced PCOS-like metabolic disturbances in the rat visceral adipose tissue. *Molecular and cellular endocrinology* 2015; 399:22-31.
61. Tepavčević S, Milutinović DV, Macut D, Stanišić J, Nikolić M, Božić-Antić I, et al. Cardiac nitric oxide synthases and Na⁺/K⁺-ATPase in the rat model of polycystic ovary syndrome induced by dihydrotestosterone. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2015; 123(05):303-7.
62. Zheng YH, Ding T, Ye DF, Liu H, Lai MH, Ma HX. Effect of low-frequency electroacupuncture intervention on oxidative stress and glucose metabolism in rats with polycystic ovary syndrome. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture Research* 2015; 40(2):125-30.
63. Turan V, Sezer ED, Zeybek B, Sendag F. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2015; 28(2):119-23.
64. Lai Q, Xiang W, Li Q, Zhang H, Li Y, Zhu G, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers of medicine* 2018; 12(5):518-24.
65. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(3):1318-23.
66. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(1):240-5.

67. Jančar N, Kopitar AN, Ihan A, Klun IV, Bokal EV. Effect of apoptosis and reactive oxygen species production in human granulosa cells on oocyte fertilization and blastocyst development. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2007; 24(2):91-7.
68. Wassarman PM, Litscher ES. Influence of the zona pellucida of the mouse egg on folliculogenesis and fertility. *International Journal of Developmental Biology* 2013; 56(10-12):833-9.
69. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busserelin. *Human Reproduction* 1993; 8(6):959-64.
70. Morais RD, Thomé RG, Lemos FS, Bazzoli N, Rizzo E. Autophagy and apoptosis interplay during follicular atresia in fish ovary: a morphological and immunocytochemical study. *Cell and tissue research* 2012; 347(2):467-78.
71. Xiong YL, Liang XY, Yang X, Li Y, Wei LN. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011; 159(1):148-50.
72. Yang F, Ruan YC, Yang YJ, Wang K, Liang SS, Han YB, et al. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women. *Reproduction* 2015; 150(4):289-96.
73. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone in the polycystic ovary syndrome and a novel hormone'gonadotrophin surge attenuating factor'. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1995; 88(6):339P.
74. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive biology and endocrinology* 2012; 10(1):1-31.
75. Fabjan T, Bokal EV, Klun IV, Bedenk J, Kumer K, Osredkar J. Antimüllerian Hormone and Oxidative Stress Biomarkers as Predictors of Successful Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome, Endometriosis and Tubal Infertility Factor. *Acta Chimica Slovenica* 2020; 67(3):885-95.
76. Liu Y, Yu Z, Zhao S, Cheng L, Man Y, Gao X, et al. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2021; 38(2):471-7.
77. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. *Reproductive biology* 2019; 19(4):309-15.
78. Artini PG, Obino ME, Sergiampietri C, Pinelli S, Papini F, Casarosa E, et al. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert review of endocrinology & metabolism* 2018; 13(2):87-98.
79. Mojaverrostami S, Asghari N, Khamisabadi M, Khoei HH. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2019; 17(12):865.
80. Jain P, Jain M, Haldar C, Singh TB, Jain S. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *Journal of human reproductive sciences* 2013; 6(4):253.
81. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and sterility* 2009; 92(1):328-43.
82. Javanmanesh F, Kashanian M, Rahimi M, Sheikhsari N. A comparison between the effects of metformin and N-acetyl cysteine (NAC) on some metabolic and endocrine characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2016; 32(4):285-9.
83. Abdelrazik H, Agarwal A. L-carnitine and assisted reproduction. *Archives of Medical Science Special Issues* 2009; 5:43-7.
84. Kitano Y, Hashimoto S, Matsumoto H, Yamochi T, Yamanaka M, Nakaoka Y, et al. Oral administration of l-carnitine improves the clinical outcome of fertility in patients with IVF treatment. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(8):684-8.
85. Florou P, Anagnostis P, Theocharis P, Chourdakis M, Goulis DG. Does coenzyme Q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2020; 37(10):2377-87.
86. Al-Qadhi HI, Kadhim EJ, Ali RH. Coenzyme Q10 effects on body weight, serum testosterone level and oxidative stress in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 2017; 8(3):377-82.
87. Agarwal A, Durairajanayagam D, Du Plessis SS. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014; 12(1):1-9.
88. Kurdoglu Z, Ozkol H, Tuluce Y, Koyuncu I. Oxidative status and its relation with insulin resistance in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation* 2012; 35(3):317-21.
89. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition research reviews* 2009; 22(1):82-92.
90. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants* 2018; 7(5):66.

91. Wang Z, Zhai D, Zhang D, Bai L, Yao R, Yu J, et al. Quercetin decreases insulin resistance in a polycystic ovary syndrome rat model by improving inflammatory microenvironment. *Reproductive Sciences* 2017; 24(5):682-90.
92. Lakhanpal P, Rai DK. Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet Journal of Medical Update* 2007; 2(2):22-37.
93. Hasanpour Dehkordi A, Abbaszadeh A, Mir S, Hasanvand A. Metformin and its anti-inflammatory and anti-oxidative effects; new concepts. *Journal of Renal Injury Prevention*; 2019.
94. An H, He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *The Journal of endocrinology* 2016; 228(3):R97.
95. Della Corte L, Foreste V, Barra F, Gustavino C, Alessandri F, Centurioni MG, et al. Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2020; 29(8):819-30.
96. Oner G, Muderris II. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013; 33(3):289-91.
97. Rashidi B, Abediasl J, Tehraninejad E, Rahmanpour H, Sills ES. Simvastatin effects on androgens, inflammatory mediators, and endogenous pituitary gonadotropins among patients with PCOS undergoing IVF: results from a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Investigative Medicine* 2011; 59(6):912-6.
98. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, et al. Health effects of resveratrol: Results from human intervention trials. *Nutrients* 2018; 10(12):1892.