

نقش استرس اکسیداتیو در سندرم تخمدان پلی کیستیک

زهرة هاشمیان^۱، پروانه افشاریان^{۲*}

مقاله مروری

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین علل ناباروری است و ۶ تا ۸ درصد زنان در سنین باروری مبتلا به این اختلال اندوکرینی می باشند. اختلالات بیوشیمیایی در این بیماران موجب عدم تعادل هورمون های زنانه و افزایش آندروژن می شود، که می تواند پیامدهایی از جمله بی نظمی سیکل قاعدگی، هیرسوتیسم، آکنه و لگاریس و آلپوسی آندروژنیک به همراه داشته باشد. علیرغم سابقه طولانی مطالعات در مورد سندرم تخمدان پلی کیستیک، علت آن هنوز هم ناشناخته است. استرس اکسیداتیو وضعیت عدم تعادل بین تولید گونه های اکسیژن فعال و میزان آنتی اکسیدان است. در حالتی که این تعادل برهم بخورد، نتیجه آن افزایش سطح استرس اکسیداتیو است. در حال حاضر استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از پاتوفیزیولوژی های اصلی بسیاری از اختلالات و بیماری ها از جمله سندرم تخمدان پلی کیستیک شناخته شده است. درک مکانیسم های استرس اکسیداتیو برای تدوین راه کارهای پیشگیری و درمان این بیماری از اهمیت بالایی برخوردارند. در این مقاله به بررسی داده های مربوط به مکانیزم استرس اکسیداتیو بر سندرم تخمدان پلی کیستیک می پردازیم.

واژه های کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، استرس اکسیداتیو، ناباروری

ارجاع: هاشمیان زهره، افشاریان پروانه. نقش استرس اکسیداتیو در سندرم تخمدان پلی کیستیک. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۵): ۴۷-۲۶۳۵.

- ۱- کارشناسی ارشد علوم سلولی و ملکولی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه ژنتیک، تهران، ایران.
- ۲- کارشناسی ارشد علوم سلولی و ملکولی، جهاد دانشگاهی، مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران، بانک سلول های انسانی و جانوری، تهران، ایران.
- ۳- دانشیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه ژنتیک، تهران، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۲۱۲۳۵۶۲۶۷۴، پست الکترونیکی: pafshar@royaninstitute.org، صندوق پستی: ۱۹۳۹۵-۴۶۴۴

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلی کیستیک Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز میان زنان در سنین باروری است و شایع‌ترین علت ناباروری ناشی از عدم تخمک‌گذاری است. تظاهرات اصلی این سندرم شامل اختلال تخمک‌گذاری، هایپراندرونیسم و ظاهر مرفولوژیک تخمدان‌های پلی کیستیک می‌باشند. اختلالات قاعدگی که معمولاً در PCOS مشاهده می‌شود شامل الیگومنوره، آمنوره و خونریزی قاعدگی نامنظم و طولانی‌مدت است (۱).

معیارهای تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک PCOS

تعریف PCOS به دلیل ماهیت هتروژن این سندرم، بحث‌برانگیز بوده و هنوز هم ناشناخته است. سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز (آندوکرینوپاتی) در زنان و شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. نام‌گذاری این سندرم به دلیل وجود تخمدان‌های بزرگ محتوی تعداد زیادی کیست کوچک (در اغلب زنان مبتلا و نه در همه) می‌باشد. این بیماری اولین بار توسط اشتین و لونتال در سال ۱۹۳۵ میلادی تعریف شده است. این دانشمندان ۷ بیمار که از عدم قاعدگی، هیرسوتیسم و بزرگی تخمدان همراه فولیکول‌های زیاد رنج می‌بردند را مورد بررسی قرار دادند. از آن پس، به‌طور مرتب گزارش‌هایی از این اختلال داده شد تا اینکه در گردهمایی سال ۲۰۰۳ نوتردام، متخصصان PCO از تمام نقاط جهان گرد هم آمدند و یک معیار تشخیصی جهانی برای این بیماری در نظر گرفتند. معیار تشخیص این بیماری بر اساس حضور دو مورد از سه مورد ذیل می‌باشد:

۱- هایپراندرونیسم بیوشیمیایی با تظاهرات کلینیکی، از جمله آلوپسیا (از دست دادن موضعی مو در پوست سر)، آکنه و هیرسوتیسم (پرمویی) بروز می‌کند.

۲- وجود قاعدگی نامنظم الیگومنوره و آمنوره یا عدم تخمک‌گذاری.

۳- وجود تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی بیش از ۱۲ فولیکول در سایز کوچک ۲ تا ۹ میلی‌متر می‌باشد.

تشخیص سونوگرافی PCOS در بین سونوگرافیست‌ها متفاوت است. مقبول‌ترین تعریف سونوگرافی PCOS توسط Adams و همکارانش ابراز شد که شامل وجود کیست‌های متعدد ۱۰ عدد یا بیشتر با قطر ۸-۲ میلی‌متر است که در محیط تخمدان قرار گرفته‌اند. از طرف دیگر وجود فولیکول‌های متعدد و افزایش استرومای تخمدان باعث بزرگ و حجیم شدن تخمدان می‌شود هر چند که با وجود علائم PCOS در بعضی از بیماران ممکن است که اندازه تخمدان‌ها در محدوده نرمال باقی بماند. حدود ۲۰-۳۳ درصد زنان دارای این سندرم در سونوگرافی علایم ذکر شده را نشان می‌دهند، که حدود سه چهارم آن‌ها ویژگی‌های کلینیکی سندرم را دارا هستند (۲، ۳). این سندرم بیماری خاص دوره باروری و نوجوانی نیست، بلکه می‌تواند با اثرات متفاوت در زندگی فرد همراه باشد. عوارض اصلی این بیماری در نوجوانی شیوع آمنوره، الیگومنوره، هیرسوتیسم، چاقی و آکنه است. در سنین باروری، شکایت اصلی بیمار ناباروری و تخمک‌گذاری نامنظم است. عوارض سن نوجوانی هنوز در این دوره وجود دارد. در سنین قبل از یائسگی و بعد از یائسگی، این سندرم می‌تواند خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، دیس‌لیپیدمی، بیماری قلبی عروقی و حتی سرطان اندومتر و احتمال سرطان پستان را افزایش دهد (۴). هم‌چنین هایپراندرونیسم یک عامل تثبیت شده در اتیولوژی این سندرم است، که تقریباً در ۸۰-۶۰٪ موارد نمایان شده است. مقاومت به انسولین نیز یکی از عوامل پاتوفیزیولوژیک در ۸۰-۵۰٪ بیماران PCOS است (۵).

ویژگی‌های بیوشیمیایی PCOS

از آنجا که هورمون ضد مولرین (AMH) برخی جنبه‌های عملکرد تخمدان را منعکس می‌کند و اغلب PCOS توسط افزایش فولیکول‌های آنترال در تخمدان‌ها مشخص شده است، به این ترتیب AMH ممکن است در تشخیص PCOS مفید باشد. به‌نظر می‌رسد در زنان، افزایش غلظت‌های سرمی AMH با سه پارامتر PCOS، Oligo anovulation، هایپراندرونیسم و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک به خوبی در ارتباط است، اما هنوز به‌طور عمومی شامل پانل بیوشیمیایی تشخیصی آن

این‌حال، در یک مطالعه انسانی نشان داده شده است که تولید ROS (Reactive oxygen species) ارتباط مستقیمی با تستوسترون و آندروستندیون دارد که در نتیجه ممکن است به هایپراندروژنیسم در زنان مبتلا به PCOS شود. ارتباط بین تستوسترون پلازما یا آندرواستندیون (Androstenedione) و تولید ROS، نشان می‌دهد که ROS ممکن است به‌طور مستقیم باعث تحریک هایپراندروژنیسم می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که ROS، آنزیم‌های استروئیدزای تخمدان تولیدکننده آندروژن را تحریک می‌کند، در حالی که آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند استاتین‌ها این آنزیم‌ها را سرکوب می‌کنند (۱۲، ۱۳).

پیامدهای PCOS

۱- مقاومت به انسولین و دیابت

مکانیسم‌های دخیل در مقاومت به انسولین با حضور عوامل ژنتیکی و محیطی، به‌احتمال زیاد پیچیده است (۹). در زنان لاغر مبتلا به PCOS گزارش شده است که یک شکل ذاتی از مقاومت به انسولین دارند که شامل نقص‌های پس از اتصال در سیگنالینگ رسپتور انسولین است. در حالی که زنان چاق مبتلا به PCOS نه تنها از مقاومت به انسولین ذاتی PCOS رنج می‌برند بلکه مقاومت به انسولین همراه با چاقی بیش از حد، فشار خون بالا و سایر عوامل متابولیک نیز به آن اضافه می‌شود (۱۴). مقاومت به انسولین در بیماران PCOS ارتباط نزدیکی با چاقی شکمی و هایپراندروژنیسم دارد (۱۵). ارتباط بین هایپراندروژنیسم و مقاومت به انسولین در بسیاری از مطالعات به‌صورت معنی‌دار است اما نه به اندازه ارتباطی که بین ناهنجاری‌های انسولین و چاقی است (۱۶). به نظر می‌رسد خطر کلی ابتلا به دیابت نوع ۲ و اختلال تحمل گلوکز (IGT) در بیماران PCOS ۳ تا ۷ برابر درمقایسه با جمعیت زنان سالم، بیشتر باشد (۱۵).

۲- بیماری قلبی عروقی

مطالعات انجام شده در مورد زنان مبتلا به PCOS و زنان غیربیمار که از نظر BMI (Body mass index) مطابقت داشتند، به چندین عامل خطر بیماری قلبی عروقی مرتبط با PCOS اشاره

نمی‌شود. زنان مبتلا به PCOS سطوح بالاتری از تستوسترون آزاد در حال گردش (Circulating free testosterone) CFT، گلوکز پس از غذا، انسولین در حالت ناشتایی و تری‌گلیسرید و نیز سطوح پایین‌تری از گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (Sex hormone binding globulin) SHBG را نشان می‌دهند، علاوه بر این در این بیماران افزایش نسبت LH (Luteinizing hormone) به FSH (Follicle-stimulating hormone) دیده می‌شود (۶).

تظاهرات بالینی PCOS ناشی از اختلالات اندوکروینی

زنان مبتلا به این سندرم اغلب به اختلالات سیکل قاعدگی، تظاهرات بالینی هایپراندروژنیسم و ناباروری دچار هستند. اختلالات قاعدگی که معمولاً در این سندرم مشاهده می‌شود شامل الیگومنوره، آمنوره و خونریزی قاعدگی نامنظم و طولانی‌مدت است (۳). شرایط بسیاری می‌توانند باعث هایپراندروژنیسم در زنان شوند، اما شایع‌ترین علت در سراسر جهان PCOS است (۷). زنان مبتلا به PCOS، اغلب به‌دلیل افزایش بیش از حد آندروژن محیطی دچار هیرسوتیسم، آکنه و لگاریس و آلوپسی آندروژنیک می‌شوند. یکی دیگر از اختلالات پوستی در PCOS، آکانتوریس نیگریکنس است که یک نشانه شایع هایپرانسولینمی است (۸). بنابر گزارش اخیر انجمن PCOS-Excess Androgen، بررسی انجام شده بر روی ۱۸ مطالعه صورت گرفته از سال ۱۹۸۳ تا ۲۰۰۷ که در برگیرنده ۶۲۸۱ بیمار PCOS بود، حاکی از آن است که ۷/۷۴٪ از زنان هیرسوتیسم داشتند (۹). مقاومت به انسولین ممکن است منجر به فرونشانی SHBG، افزایش سطح تستوسترون آزاد فعال از لحاظ بیولوژیکی و در نتیجه منجر به هیرسوتیسم شود (۱۰). ظهور آکنه نیز می‌تواند یکی از نشانگرهای هایپراندروژنیسم باشد. تقریباً در ۳۰-۱۵٪ زنان بالغ مبتلا به پلی‌کیستیک، آکنه دیده می‌شود (۳). آلوپسی آندروژنیک یکی از مواردی می‌باشد که کمتر مورد مطالعه قرار گرفته و شیوع پایینی از آن در PCOS گزارش شده است (۱۱). تاثیر هایپراندروژنیسم بر سطوح میزان مواد و واکنش‌های اکسیدان و آنتی‌اکسیدانی در زنان مبتلا به PCOS هنوز ناشناخته است. با

دارند. دیس لیپیدی در ۷۰٪ بیماران PCOS ایالات متحده رخ می دهد. شایع ترین ویژگی های دیس لیپیدی آتروژنیک در PCOS شامل هایپرتری گلیسریدی، افزایش سطح کلسترول LDL و کاهش سطح کلسترول HDL می باشد (۱۷). علاوه بر این، سایر عوامل خطر بیماری قلبی عروقی مانند فشار خون بالا، اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب نیز وجود دارد. زنان چاق مبتلا به PCOS فشار سیستولیک بالاتری نسبت به گروه کنترل هم وزن خود دارند و نیز زنان مبتلا به الیگومنوره و هیرسوتیسم فشار سیستولیک و دیاستولیک افزایش یافته دارند (۱۸).

۳- سرطان

نگرانی ها در رابطه با این که زنان مبتلا به PCOS ممکن است در معرض خطر ابتلا به سرطان قرار گیرند، به دهه ۱۹۴۰ بازمی گردد. در یک مقاله منتشر شده در سال ۲۰۰۳، هاردیمن و همکارانش نتیجه گرفتند که شواهد برای افزایش خطر ابتلا به کارسینوم اندومتر در PCOS ناقص و متناقض بود (۱۹). به طور کلی پذیرفته شده است که زنان مبتلا به PCOS با آمنوره، در معرض خطر ابتلا به هایپرپلازی اندومتر و سرطان هستند. بحث و نگرانی های زیادی در مورد خطر ابتلا به سرطان تخمدان در زنان با عدم تخمک گذاری وجود دارد، به خصوص به دلیل استفاده از داروهایی که برای القاء تخمک گذاری در این بیماران استفاده می شود. افزایش مداوم غلظت های سرمی استروژن می تواند به طور بالقوه رشد تومورهای حساس دیگر مانند کارسینوم پستان و تخمدان را نیز تقویت کند (۲۰، ۲۱).

درمان های رایج PCOS

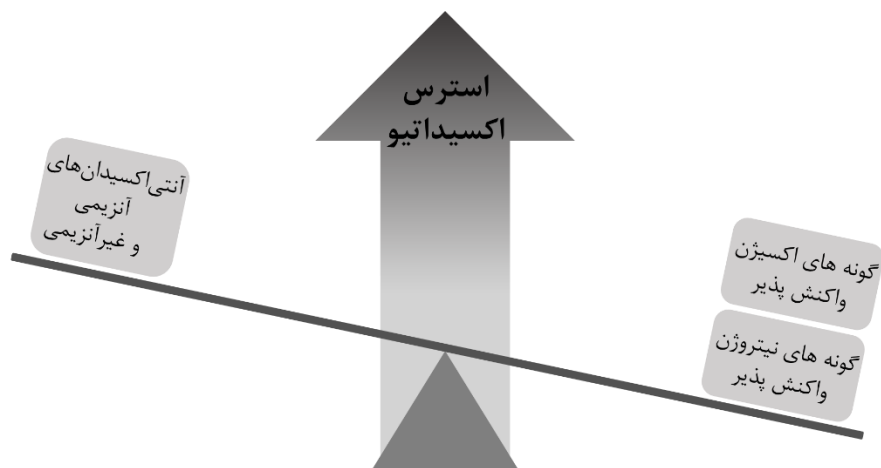
درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک رژیم غذایی کم کالری و ورزش می باشد، در کنار آن ها می توان از درمان های دارویی نیز بهره برد. هدف از درمان های دارویی برقرار کردن مجدد تخمک گذاری که منجر به بارداری می شود است، در حال حاضر ۳ روش درمان به طور متداول وجود دارند که عبارتند از: کلومیفن سیترات، مهار کننده های آروماتاز و گنادوتروپین ها، حساس کننده ها به انسولین. به طور معمول مراحل درمانی در این روش به این صورت می باشد که بیمار ابتدا تحت درمان با داروی کلومیفن سیترات (CC) Clomiphene Citrate قرار

می گیرد، اگر تخمک گذاری رخ نداد و یا این دارو اندومتر رحم اثر نامطلوب گذاشت می توان از مهار کننده های آروماتاز مثل لتروزول استفاده کرد. در نهایت در روش درمانی سوم از داروهای کلومیفن سیترات همراه با گنادوتروپین ها و یا لتروزول با گنادوتروپین ها استفاده می شود. گاهی همراه با این داروها حساس کننده های انسولین مثل متفورین برای افزایش حساسیت به انسولین و کمک به تخمک گذاری نیز تجویز می شود (۳، ۴).

مقدمه ای بر عوامل استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو وضعیت عدم تعادل بین تولید گونه های اسیژن فعال ROS و میزان آنتی اکسیدان است. در شرایطی که این تعادل برهم بخورد، نتیجه آن افزایش سطح استرس اکسیداتیو است. سلول ها و بافت های تولید مثل فقط در شرایطی که تعادل در وضعیت آنتی اکسیدان و اکسیدان وجود داشته باشد، پایدار خواهند بود (۲۲). رادیکال های ناپایدار، بسیار واکنش پذیر و آزاد هستند و با گرفتن الکترون از اسیدهای نوکلئیک، پروتئین ها، لیپیدها و کربوهیدرات ها به ثبات می رسند و در نهایت به سلول ها آسیب می زند (۲۳). دو شکل عمده رادیکال آزاد ROS و RNS (Reactive nitrogen species) است. الکترون های آزاد به طور معمول در مسیرهای اکسیداسیون- احیا به عنوان محصول فرعی تولید می شوند (۲۲). بیشترین گونه های واکنش گر اسیژن (ROS) در میتوکندری به طور عمده در فسفریلاسیون اکسیداتیو کمپلکس I (NADH دهیدروژناز) NADH dehydrogenase و کمپلکس III (کوآنزیم Q و سیتوکروم C اکسیدوردوکتاز) زنجیره انتقال الکترون تولید می شود و به فضای بین دو غشای میتوکندری منتقل می شود. از میان اسیژن های فعال تولید شده ۹۸٪ در واکنش های لیپولیز و تولید انرژی مصرف می شود و تنها دو درصد آن به سه شکل عمده رادیکال آزاد تبدیل می شود که شامل آنیون سوپراکسید (O₂-)، پراکسید هیدروژن (H₂O₂) و هیدروکسیل (HO) اشاره کرد (۲۴). به عبارتی می توان گفت ROS مولکول های کوچک، ناپایدار و بسیار واکنش پذیری هستند که می توانند پروتئین ها، لیپیدها و DNA را اکسید

می‌کنند و حتی نشان داده شده است که ROSها به‌عنوان پیک ثانویه نقش مثبتی در تنظیم فعالیت سلول‌ها دارند و در واقع غلظت‌های فیزیولوژیک آن‌ها برای عملکرد طبیعی سلول لازم و ضروری است. مطالعات نشان داده‌اند که در بیشتر سلول‌ها، مقادیر فیزیولوژیک ROS توسط آنزیم‌های خانواده NADPH اکسیداز (NOX) تولید می‌شود (۳۱، ۳۰). این آنزیم‌ها در غشاء پلاسمایی سلول‌ها حضور دارند و با اتصال کلسیم به آن‌ها، تولید ROS را افزایش می‌دهند (۳۳، ۳۲).



شکل ۱: عوامل استرس اکسیداتیو وقتی ایجاد می‌شود که تعادل بین واکنش‌های تولید رادیکال آزاد و واکنش‌های آنتی‌اکسیدان به سمت تولید رادیکال‌ها باشد، این امر نتیجه منفی در فرآیندهای تولیدمثل دارد (۳۴).

آن ایجاد شده‌اند، فعال‌تر باشند. گرچه آنیون سوپراکسید نیمه عمر کوتاهی دارد، اما یک عامل اکسیدکننده بسیار قوی است و می‌تواند تمام مولکول‌ها را در سلول اکسید کند. آنیون سوپراکسید می‌تواند به صورت آنزیمی یا خودبه‌خود به $2 H_2O$ تبدیل شود و در نهایت سبب تولید رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل می‌شود. این رادیکال‌های آزاد، گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) نامیده می‌شوند. از جمله دیگر ROSها می‌توان از اکسیدنیتریک (NO) آنیون هیپوکلرات ($HClO_3^-$) و آنیون پروکسی نیتريت (ONOO) و لیپید پراکسیدازها نام برد (۳۵، ۲۳). گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن غیر از زنجیره انتقال اکسیژن در میتوکندری، توسط سیستم‌ها و واکنش‌های دیگری نیز تولید می‌شود، مثل سیستم‌های انتقال الکترون میکروزومال، گزانتین اکسیداز و پراکسیدازها. NADPH اکسیداز نوتروفیل‌ها یکی از شناخته شده‌ترین

کنند. تجمع ROS منجر به استرس اکسیداتیو، اکسید شدن اجزای تشکیل دهنده سلولی شامل پروتئین‌ها، DNA و لیپیدها می‌شود (۲۷-۲۵). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که ROS با بیماری‌هایی مثل سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی، نفروپاتی دیابتی و حتی با فرآیندهایی نظیر پیری و ناباروری نیز ارتباط دارد (۲۹، ۲۸). اما از آغاز دهه ۱۹۹۰ بود که محققان دریافتند سلول‌ها برای کنترل فعالیت‌های فیزیولوژیک خود مقادیر کم و کنترل شده ROS را تولید

گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن Reactive Oxygen (Species)

مولکول اکسیژن، یک گیرنده مناسب برای الکترون است و زنجیره‌های انتقال الکترون در میتوکندری، که متشکل از سیستم پیچیده‌ای از پروتئین‌ها و آنزیم‌های (سیتوکروم‌ها) موجود در غشاء داخلی میتوکندری است، در نهایت سبب انتقال ۴ الکترون به یک مولکول اکسیژن می‌شوند. نتیجه این فعالیت میتوکندری، دوگانه و متضاد است. از یک طرف، میتوکندری منبع مهم انرژی را برای سلول فراهم می‌کند و احیاء اکسیژن سبب تولید ۳۶ مولکول ATP می‌گردد و از طرف دیگر حدود ۴ تا ۰/۴ درصد از اکسیژن به‌طور کامل احیاء نشده و تنها با یک الکترون احیاء می‌شود و در نتیجه آنیون سوپراکسید تولید می‌شود. آنیون سوپراکسید یک رادیکال آزاد است. این مسئله باعث می‌شود که رادیکال‌های آزاد از اتم یا مولکول اولیه‌ای که از

اشاره کرد. در تمام این شرایط تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها از بین رفته و مقدار اکسیدان‌ها بیشتر از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود و این حالتی است که «استرس اکسیداتیو» نامیده می‌شود. در این وضعیت است که اثرات مضر اکسیدان‌ها ظاهر می‌شود (۳۹).

نقش ROS در پلی کیستیک

تظاهرات ناشی از بیماری می‌تواند در نتیجه فاکتورهای متعدد محیطی و ژنتیکی ایجاد گردد (۳۵). از جمله فاکتورهای محیطی می‌توان به گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن ROS اشاره داشت (۳۴). این گونه‌ها شامل سوپراکسید آنیون (O₂) پراکسید هیدروژن (H₂O₂) و رادیکال هیدروکسیل (OH) بوده و نقش‌های فیزیولوژیکی در بسیاری از فرآیندهای مختلف دستگاه تولیدمثلی زنان از جمله بلوغ اووسیت، تخمک‌گذاری، لقاح و ریزش‌های آندومتری دارند. تخمدان از نظر متابولیسی یک عضو فعال است و به‌طور مداوم تحت تاثیر انواع استرس‌ها می‌باشد (۴۰). برای مثال در شرایط پاتولوژیکی مانند تخمدان پلی کیستیک، استرس اکسیداتیو بیش از حد، ممکن است به هایپرپلازی مزانشیم تخمدان کمک کند (۴۱). مولکول‌های ROS باعث آسیب به DNA اپیتلیوم تخمدانی یا آپوپتوز سلولی می‌شود. با این حال وضعیت اکسیداتیوی سلول، رشد فولیکولی، تشکیل جسم زرد، تمایز آندومتری و رشد جنینی را تعدیل می‌کند (۴۲). Gong و همکارانش در سال ۲۰۱۵ به مطالعه استرس اکسیداتیو در تخمدان‌های موش صحرایی مدل PCO پرداختند (۴۳). آن‌ها بیان کردند که در منحنی‌های رشد، وزن تخمدان و وزن رحم بین گروه‌های مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری وجود داشت. Murti و همکاران در سال ۲۰۱۳، مارکرهای در گردش استرس اکسیداتیو و PCOS را در انسان بررسی کردند. آن‌ها بیان کردند در زنان مبتلا به این بیماری مستقل از افزایش وزن، مارکرهای در گردش استرس اکسیداتیو غیرنرمال هستند و براساس این یافته‌ها پیشنهاد کردند که استرس اکسیداتیو ممکن است در پاتوفیزیولوژی این اختلال شایع شرکت کند (۴۴). مولکول‌های ROS با مرکزیت اکسیژن و رادیکال‌های آزاد هستند. آن‌ها با داشتن یک الکترون تک در

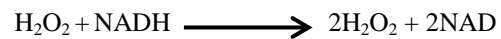
اکسیدازها است که نقش مهمی در دفاع در برابر پاتوژن‌ها دارد. اکنون مشخص شده که اکثر سلول‌ها حاوی NADPH اکسیداز (خانواده NOX) در غشای پلاسمایی خود می‌باشند و سطوح پایین و کنترل شده ROS را در زمان انجام فرآیندهای فیزیولوژیکی تولید می‌کنند. پس مقادیر اندک ROS به‌طور فیزیولوژیکی تولید می‌شود و قابل ذکر است ROSها در غلظت‌های اندک به‌عنوان پیام‌آور ثانویه عمل می‌کنند و سبب تنظیم آپوپتوز، فعال کردن فاکتورهای نسخه‌برداری و تنظیم بیان ژن‌های مربوط به آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌شود (۳۶).

آنتی‌اکسیدان‌ها

در حالت فیزیولوژیکی باید مقادیر ROS در سطوح پایین باقی بماند و به‌طور طبیعی آنتی‌اکسیدان‌هایی وجود دارند که رادیکال‌های آزاد را از بین می‌برند (۳۷). سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی شامل موارد زیر است:

- آنزیم‌هایی نظیر سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و پراکسیداز

که واکنش‌های زیر را به ترتیب تسریع می‌کنند:



پروتئین انتقال دهنده آهن و مس نظیر ترانسفرین، فریتین و سرولوپلاسمین.

مولکول‌های آنتی‌اکسیدان کوچک مثل گلوتاتیون، اسید اوریک، بیلی‌روبین، گلوکز و ویتامین‌های E، C و A، یوبی کوئینون، کاروتنوئیدها و فلاونوئیدها.

عناصری مانند مس، روی و سلنیوم که در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نقش دارند. مثلاً آنزیم سوپراکسید دسموتاز برای عملکرد درست خود به مس و روی نیاز دارد (۳۸). علی‌رغم وجود این سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی، در بعضی از شرایط تولید ROS افزایش می‌یابد. از جمله این شرایط می‌توان به مواجهه طولانی مدت با نور خورشید، مواجهه با انواع تشعشعات، تماس با مواد سرطان‌زا مثل آزبست، سیگار کشیدن، مصرف طولانی مدت بعضی از داروها از جمله قرص‌های جلوگیری از بارداری، ورزش شدید، مصرف الکل، آلودگی هوا و عوامل عفونی

حاکی از ارتباط قوی بین مقاومت انسولین و اکسیداسیون پروتئین در در بیماری پلی کیستیک است (۵۰).

نقش نیتریک اکسید در پلی کیستیک

نیتریک اکسید (RNS)، رادیکال آزادی با مرکزیت نیتروژن هستند و دو مثال عمده آن نیتریک اکسید (NO) و نیتروژن دی اکسید (NO₂) هستند. هنگام تبدیل ال-آرژنین به ال-سیترویلین محصول NO تولید می شود (۳۰). نیتریک اکسید در اندازه معمول و طبیعی در بهبود عملکرد سلول ها کمک می کند اما مقدار اضافی آن سمی است (۴۵). نیتریک اکسید با یک الکترون آزاد بسیار واکنش پذیر است و می تواند به پروتئین ها، نوکلئوتیدها و لیپیدها صدمه بزند. RNS در بیماری هایی نظیر آسم، ایسکمی، شوک سپتیک و آترواسکلروز با دوز بالاتری همراه است (۵۱). اندازه گیری غلظت NO با میزان غلظت NO₃- و NO₂- محاسبه می شود. محتوای NO توسط یک فرآیند دو مرحله ای متشکل از تبدیل نیترات به نیتريت و پس از آن با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۴۰ نانومتر نیتريت کل ارزیابی می شود. Nacul و همکاران در سال ۲۰۰۷، نشان دادند که میزان NO در بیماران پلی کیستیک مشابه با گروه کنترل بود. با این وجود یک همبستگی معنی داری بین میزان انسولین ناشتا و نیتریک اکسید وجود دارد. این داده ها حاکی از آن است حضور NO به وجود مقاومت به انسولین در بیماران پلی کیستیک وابسته است، اگر چه مطالعات بیشتری برای روشن شدن نقش NO در این بیماری مورد نیاز است (۵۲).

نقش آنتی اکسیدان ها در پلی کیستیک

آنتی اکسیدان ها میزان اضافی ROS را کاهش می دهند تا آسیب های قابل توجهی که توسط این عوامل ایجاد می شوند را خنثی کند. به عبارتی آنتی اکسیدان ها به ایجاد تعادل بین تولید اکسیدانت های سودمند (اغلب به عنوان مولکول های سیگنال دهنده سلولی عمل می کنند) و آسیب رسان کمک می کنند. دو دسته از آنتی اکسیدان ها وجود دارد: آنزیمی و غیر آنزیمی. آنتی اکسیدان های آنزیمی شامل آنزیم سوپراکسید دسموتاز (SOD)، گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx) و کاتالاز می باشد. اکسیدانت های غیر آنزیمی شامل گلوکوتاتیون (GSH) و آلفا-

لایه خارجی فرم ناپایدار دارند و تمایل فراوانی برای ترکیب با مولکول ها یا رادیکال های دیگر دارند تا به شکل پایداری برسند (۴۷-۴۵).

نقش مالون دی آلدئید در پلی کیستیک

پراکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده، یک نوع واکنش زنجیره رادیکالی است که توسط کاهش یک اتم هیدروژن از یک گروه متیلن از زنجیره اسیدهای چرب آغاز می شود. رادیکال های کربن تشکیل شده توسط این واکنش تمایل دارند که توسط بازآرایی مجدد مولکولی تثبیت شوند و منجر به تشکیل پیوندهای دوگانه می شوند. محصولات واکنش پراکسیداسیون لیپید به طور گسترده به عنوان شناساگرهای عوامل اکسیداسیون استرس استفاده می شوند. به عنوان مثال، مالون دی آلدئید (MDA) Malondialdehyde در طول تجزیه اسیدهای چرب اشباع نشده تولید می شود و جزو محصولات نهایی پایدار پراکسیداسیون لیپیدی است و می تواند به عنوان یک شناساگر مفید استفاده شود (۴۸).

Kuçu و همکاران (۲۰۰۹) بر روی ۳۱ بیمار پلی کیستیک (با میانگین سنی ۲۳/۸ سال) تحقیق کرده اند و نتایج نشان می دهد میزان MDA در خون بیماران در مقایسه با گروه کنترل که شامل افراد سالم است بالاتر بود. سپس این گروه بیماران در دو گروه مقاوم و غیرمقاوم به انسولین تقسیم شدند و بیان داشتند که میزان MDA در سطح قابل توجهی در بیماران پلی کیستیک جوان و بدون اضافه وزن و حتی غیرمقاوم به انسولین، بالاتر است (۴۹).

نقش کربونیل پروتئین در پلی کیستیک

مقدار کربونیل پروتئین (PC) Protein carbonyl با یک روش ساده کلومتریک بعد از واکنش سرم با دینیترونیل هیدرازین سنجیده می شود. در سال ۲۰۰۷ Fenkci و همکاران نشان دادند میزان PC در بیماران پلی کیستیک با BMI نرمال نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر بود. نتایج آزمایش نشان داد که رادیکال های آزاد به پروتئین ها در بیماران PCOS آسیب می رسانند. علاوه بر این نشان داده شد که کربونیل های پروتئین یک همبستگی مثبتی با انسولین ناشتا دارند، که

معناداری بالاتر بود. بیماران انتخاب شده در این مطالعه بسیار جوان بودند که توانایی بیشتر برای مقابله با عوامل اکسیداسیون داشتند (۵۷). البته در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای نشان داد که بالا بودن میزان SOD در بیماران برای جبران خسارات ناشی از عوامل اکسیداتیو است (۵۸).

مکمل های درمانی موثر بر استرس اکسیداتیو در PCOS

مکمل اسیدهای چرب امگا ۳ به منظور کاهش سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسیرید، لیپو پروتئین با چگالی پایین و مالون دی آلدئید در نظر گرفته می شود و دارای اثر ضد التهابی و آنتی اکسیدانی است. اسید آلفا لیپوئیک یک آنتی اکسیدان قوی است که باعث بهبود حساسیت به انسولین و کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می شود. هم چنین این مکمل آنتی اکسیدان تاثیر مثبتی در زنان PCOS به همراه داشته است. N-استیل سیستین یک آنتی اکسیدان حاوی تیول است که سطح گلوتاتیون داخل سلولی را بالا می برد و حساسیت به انسولین را در زنان مبتلا به PCOS افزایش می دهد. این یافته ها، ما را به سمت ارزیابی آنتی اکسیدان های دیگر هدایت می کند که می توانند حساسیت به انسولین را بهبود بخشند، میزان تخمک گذاری را افزایش دهند و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری های قلبی و عروقی را در زنان مبتلا به PCOS کاهش دهند (۵۹،۶۰).

نتیجه گیری

سندرم تخمدان پلی کیستیک یک اختلال رایج، ناهمگن و وراثتی است که زنان را در طول عمرشان تحت تاثیر قرار می دهد. تشخیص زودهنگام و مدیریت صحیح می تواند به کنترل این سندرم کمک کند و از پیامدهای بلندمدت آن جلوگیری کند. به این ترتیب پزشک در کنار درمان تظاهرات بالینی بیماران و به حداقل رساندن اثرات این عارضه بر روی باروری، جهت پیش گیری از عوارض دیر هنگام این اختلال مانند دیابت نوع ۲، بیماری قلبی عروقی و سرطان اندومتر نیز اقدام کند. در این مقاله، بیماری پلی کیستیک و عوامل استرس اکسیداتیو مورد بحث قرار گرفت. انواع متفاوتی از عوامل اکسیداسیون و آنتی اکسیدان ها شرح داده شد و با توجه

توکوفرول (ویتامین E)، بتا-کاروتن، آسکوربات (ویتامین C)، تائورین، ال-کارنیتین، کوآنزیم Q10 است. سه ایزوفرم از آنتی اکسیدان های آنزیمی در یوکاریوت ها وجود دارد که شامل منگنز-SOD (Mn-SOD)، مس/روی SOD- (Cu/Zn-SOD) و SOD خارج سلولی (EC-SOD) است (۲۳). تحقیقات نشان می دهند، آنتی اکسیدان هایی که تاثیر منفی رادیکال های آزاد اکسیژن را کاهش می دهند در باروری زنان نقش بسزایی دارند. مطالعات مختلفی در این مورد انجام شده است برای مثال بررسی تغییرات غلظت آنتی اکسیدان در سرم و مایع صفاقی در ناباروری ایدیوپاتیک، ناباروری لوله و بیماران آندومتریوز بررسی شده است. نتایج نشان می دهد غلظت فاکتورهای آنتی اکسیدانی در بیماری های پلی کیستیک نوید دهنده است (۵۴، ۵۳).

نقش ظرفیت آنتی اکسیدان تام بر روی پلی کیستیک

ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (Total antioxidant capacity) به معنای توانایی سرم در خنثی کردن رادیکال آزاد و محافظت از ساختار سلول از آسیب های مولکولی است. روش های مختلف تشخیصی برای TAC شرح داده شده است، یکی از آن ها روش اسپکتروفتومتری است که طی آن کاتیون رادیکالی ۲ و ۲-آزینوبیس (۳-اتیل بنزتیازولین-۶-سولفونات) (ABTS) اندازه گیری می شود (۵۵). روش دیگر برای اندازه گیری TAC از طریق تولید رادیکال های هیدروکسیل است که از طریق واکنش های فنتون تولید می شود. اگرچه نتایج مطالعات در مورد سطوح آنتی اکسیدان ها بحث برانگیز است با این وجود می توان نتیجه گیری کرد که یک عدم تعادل بین عوامل اکسیداتیو و آنتی اکسیدان ها در بیماران پلی کیستیک رخ می دهد (۵۶).

نقش سوپراکسید دسموتاز در پلی کیستیک

آنیون سوپراکسید که بسیار سمی است در نتیجه احیاء ناکامل اکسیژن با اضافه شدن یک الکترون به اکسیژن مولکولی تولید می شود این محصول سمی توسط آنزیم سوپراکسید دسموتاز (SOD) سریعاً به پراکسید هیدروژن و هیدروژن تبدیل می شود. در سال ۲۰۰۹ Kuçu و همکاران نشان دادند میزان SOD در بیماران پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل به صورت

است که با بررسی تاثیر این موضوع بر روی کاهش نشانگرهای خطر قلبی عروقی، بهبود مقاومت به انسولین و بهبود علائم بالینی بیماران پلی کیستیک همراه است.
تعارض در منافع: وجود ندارد.

به مطالعات پیشین، نتیجه مشخصی برای ارتباط عوامل استرس اکسیداسیون و بیماری پلی کیستیک بیان نشده است و باید تحقیقات بیشتری بر روی مکانیسم اثر این عوامل بر روی بیماری ذکر شده انجام شود. علاوه بر این تحقیقاتی دیگر برای کاهش میزان چربی احشایی در بیمار PCOS در حال انجام

References:

- 1-McGowan MP. *Polycystic Ovary Syndrome: A Common Endocrine Disorder and Risk Factor for Vascular Disease*. Current Treatment Options in Cardiovascular Med 2011; 13(4): 289-301.
- 2- El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. *Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview*. Frontiers in physiol 2016; 7: 124.
- 3- Sirmans SM, Pate KA. *Epidemiology, Diagnosis, and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Clinical Epidemiol 2014; 6: 1.
- 4- Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. *Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome and its Associated Complications in Iranian Women: A Meta-Analysis*. Iran J Reproduct Med 2015; 13(10): 591.
- 5- Teede H, Deeks A, Moran L. *Polycystic Ovary Syndrome: A Complex Condition with Psychological, Reproductive and Metabolic Manifestations that Impacts on Health Across the Lifespan*. BMC Med 2010; 8(1): 41.
- 6- Vilman LS, Thisted E, Baker JL, Holm J-C. *Development of Obesity and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents*. Horm Res in Paediatr 2012; 78(5-6): 269-78.
- 7-Meek CL, Bravis V, Don A, Kaplan F. *Polycystic Ovary Syndrome and the Differential Diagnosis of Hyperandrogenism*. The Obstetrician & Gynaecol 2013; 15(3): 171-6.
- 8-Lee AT, Zane LT. *Dermatologic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome*. American J Clin Dermatol 2007; 8(4): 201-19.
- 9-Pasquali R, Gambineri A. *Therapy of Endocrine Disease: Treatment of Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome*. Eur J Endocrinol 2014; 170(2): R75-90.
- 10-Allahbadia GN, Merchant R. *Polycystic Ovary Syndrome and Impact on Health*. Middle East Fertility Society J 2011; 16(1): 19-37.
- 11-Lowenstein EJ. *Diagnosis And Management of the Dermatologic Manifestations of the Polycystic Ovary Syndrome*. Dermatologic Therapy 2006; 19(4): 210-23.
- 12-González F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. *Hyperglycemia Alters Tumor Necrosis Factor- α Release from Mononuclear Cells in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. J Clin Endocrinol Metabol 2005; 90(9): 5336-42.
- 13-Piotrowski P, Rzepczynska I, Kwintkiewicz J, Duleba A, editors. *Oxidative Stress Induces Expression of CYP11A, CYP17, Star and 3 Beta*

- HSD in Rat Theca-Interstitial Cells*. J Society for Gynecologic Investigation; 2005; 12(2): 319A.
- 14-Shi Y, Cui Y, Sun X, Ma G, Ma Z, Gao Q, et al. *Hypertension in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Prevalence and Associated Cardiovascular Risk Factors*. Eur J Obstetrics Gynecol Reproductive Biol 2014; 173: 66-70.
- 15-Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Poromaa IS. *Diabetes And Impaired Glucose Tolerance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome-A Long Term Follow-Up*. Human Reproduction 2011; 26(6): 1462-8.
- 16-Traub ML. *Assessing and Treating Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovarian Syndrome*. World J Diabetes 2011; 2(3): 33.
- 17-Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. *Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Diagnosis*. Nature Rev Endocrinol 2011; 7(4): 219.
- 18-Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. *Polycystic Ovary Syndrome*. Endocrinol Metab Clin 2014; 43(1): 123-47.
- 19-Haoula Z, Salman M, Atiomo W. *Evaluating the Association between Endometrial Cancer and Polycystic Ovary Syndrome*. Human Reproduct 2012; 27(5): 1327-31.
- 20-Daniilidis A, Dinas K. *Long Term Health Consequences of Polycystic Ovarian Syndrome: a Review Analysis*. Hippokratia 2009; 13(2): 90.
- 21-Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. *Association between Polycystic Ovary Syndrome and Cancer Risk*. JAMA Oncol 2019; 5(1): 106-7.
- 22-Agarwal A, Said TM, Bedaiwy MA, Banerjee J, Alvarez JG. *Oxidative Stress in an Assisted Reproductive Techniques Setting*. Fertil Steril 2006; 86(3): 503-12.
- 23-Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. *Redox Considerations in Female Reproductive Function and Assisted Reproduction: From Molecular Mechanisms to Health Implications*. Antioxid edox Signal 2008; 10(8): 1375-404.
- 24-Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park A-M, Kira Y, Imada I, et al. *Mitochondrial Generation of Reactive Oxygen Species and its Role in Aerobic Life*. Curr Med Chem 2003; 10(23): 2495-505.
- 25-Finkel T. *Oxidant Signals and Oxidative Stress*. Curr Opin Cell Biol 2003; 15(2): 247-54.
- 26-Scherz-Shouval R, Elazar Z. *Ros, Mitochondria and the Regulation of Autophagy*. Trends in Cell Biol 2007; 17(9): 422-7.
- 27-Kern JC, Kehrer JP. *Free Radicals and Apoptosis: Relationships with Glutathione, Thioredoxin, and the BCL Family of Proteins*. Front Biosci 2005; 10: 1727-38.
- 28-Halliwell B. *Free Radicals and Antioxidants: Updating a Personal View*. Nutr Rev 2012; 70(5): 257-65.
- 29-Montezano AC, Touyz RM. *Molecular Mechanisms of Hypertension—Reactive Oxygen Species and Antioxidants: A Basic Science Update for the Clinician*. Can J Cardiol 2012; 28(3): 288-95.
- 30-Stief T. *The Routine Blood ROS Generation Assay (BRGA) Triggered by Typical Septic Concentrations of Zymosan A*. Hemostasis Laboratory 2013; 6(1): 89.

- 31-Armstrong JS, Bivalacqua TJ, Chamulitrat W, Sikka S, Hellstrom WJ. *A Comparison of the NADPH Oxidase in Human Sperm and White Blood Cells*. Int J Androl 2002; 25(4): 223-9.
- 32-Brown DI, Griendling KK. *Nox Proteins in Signal Transduction*. Free Radic Biol Med 2009; 47(9): 1239-53.
- 33-Bánfi B, Tirone F, Durussel I, Knisz J, Moskwa P, Molnár GZ, et al. *Mechanism of Ca²⁺ Activation of the NADPH Oxidase 5 (NOX5)*. J Biol Chem 2004; 279(18): 18583-91.
- 34-Raha S, Robinson BH. *Mitochondria, Oxygen Free Radicals, and Apoptosis*. Am J Med Genet 2001; 106(1): 62-70.
- 35-Dasgupta S, Reddy BM. *Present Status of Understanding on the Genetic Etiology of Polycystic Ovary Syndrome*. J Postgraduate Med 2008; 54(2): 115-25.
- 36-Bae YS, Oh H, Rhee SG, Do Yoo Y. *Regulation of Reactive Oxygen Species Generation in Cell Signaling*. Mol Cells 2011; 32(6): 491-509.
- 37-de Lamirande E, O'Flaherty C. *Sperm Activation: Role of Reactive Oxygen Species and Kinases*. Biochim Biophys Acta 2008; 1784(1): 106-15.
- 38-Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. *Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: A Review*. Ann Bot 2003; 91(2): 179-94.
- 39-Cancer: *A Methodological Approach for Studying the Link Between Cancer and the Environment*. In: INSERM Collective Expertise Centre. INSERM Collective Expert Reports. Paris: Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale; 2005.
- 40-Sugino N, Karube-Harada A, Taketani T, Sakata A, Nakamura Y. *Withdrawal of Ovarian Steroids Stimulates Prostaglandin F_{2α} Production through Nuclear Factor-κB Activation Via Oxygen Radicals in Human Endometrial Stromal Cells: Potential Relevance to Menstruation*. J Reprod Dev 2004; 50(2): 215-25.
- 41-Fujii J, Iuchi Y, Okada F. *Fundamental Roles of Reactive Oxygen Species and Protective Mechanisms in the Female Reproductive System*. Reproductive Biol Endocrinol 2005; 3(1): 43.
- 42-Ghasemzadeh A, Farzadi L, Khaki A, Ahmadi SK. *Effect of Allium Cepa Seeds Ethanolic Extract on Experimental Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Apoptosis Induced by Estradiol-Valerate*. Life Sci J 2013; 10(4s): 170-5.
- 43-Gong J, Wu D, Zhang L, Li J, Zhao X, Zhang D. *Study on the Oxidative Stress in the Ovaries of a Rat Model of Polycystic Ovary*. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2015; 46(2): 238-42, 247.
- 44-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*. Hum Reprod Update 2013; 19(3): 268-88.
- 45-Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. *Role of Oxidative Stress in Female Reproduction*. Reproductive Biology Endocrinol 2005; 3(1): 28.
- 46-Palomba S, Daolio J, La Sala GB. *Oocyte Competence on Women with Polycystic Ovary Syndrome*. Trends Endocrinol Metabol 2017; 28(3): 186-98.

- 47-Fathi FH. *Biomarkers of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Disorder*. Annals of the College of Medicine, Mosul 2020; 41(2): 112-16.
- 48-Abuja PM, Albertini R. *Methods for Monitoring Oxidative Stress, Lipid Peroxidation and Oxidation Resistance Of Lipoproteins*. Clin Chim Acta 2001; 306(1-2): 1-17.
- 49-Palacio J, Iborra A, Ulcova-Gallova Z, Badia R, Martinez P. *The Presence of Antibodies to Oxidative Modified Proteins in Serum from Polycystic Ovary Syndrome Patients*. Clin Exp Immunol 2006; 144(2): 217-22.
- 50-Fenkci IV, Serteser M, Fenkci S, Kose S. *Paraoxonase Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. The J Reprod Med 2007; 52(10): 879-83.
- 51-Naziroğlu M. *Role of Selenium on Calcium Signaling and Oxidative Stress-Induced Molecular Pathways in Epilepsy*. Neurochem Res 2009; 34(12): 2181-91.
- 52-Nacul A, Andrade C, Schwarz P, de Bittencourt Jr PH, Spritzer P. *Nitric Oxide and Fibrinogen in Polycystic Ovary Syndrome: Associations with Insulin Resistance and Obesity*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 133(2): 191-6.
- 53-Jozwik M, Wolczynski S, Jozwik M, Szamatowicz M. *Oxidative Stress Markers in Preovulatory Follicular Fluid in Humans*. Mol Hum Reprod 1999; 5(5): 409-13.
- 54-Paszkowski T, Traub A, Robinson S, McMaster D. *Selenium Dependent Glutathione Peroxidase Activity in Human Follicular Fluid*. Clin Chim Acta 1995; 236(2): 173-80.
- 55-Mahfouz R, Sharma R, Sharma D, Sabanegh E, Agarwal A. *Diagnostic Value of the Total Antioxidant Capacity (TAC) in Human Seminal Plasma*. Fertil Steril 2009; 91(3): 805-11.
- 56-Verit FF, Erel O. *Oxidative Stress in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome: Correlations with Endocrine and Screening Parameters*. Gynecol Obstet Invest 2008; 65(4): 233-9.
- 57-Kuşçu NK, Var A. *Oxidative Stress but Not Endothelial Dysfunction Exists in Non Obese, Young Group of Patients with Polycystic Ovary Syndrome*. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88(5): 612-7.
- 58-Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. *Oxidative Stress In Polycystic Ovary Syndrome And Its Contribution To The Risk Of Cardiovascular Disease*. Clin Biochem 2001; 34(5): 407-13
- 59-Macut D, Bjekić-Macut J, Savić-Radojević A. *Dyslipidemia and Oxidative Stress in PCOS Inpolycystic Ovary Syndrome*. Karger 2013; 40: 51-63.
- 60-Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M, Kalantar SM, Moini A. *A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine*. Cell J 2017; 19(1): 11-7.

Role of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome

Zohreh Hashemian^{1,2}, Parvaneh Afsharian^{*3}

Review Article

Introduction: Polycystic ovary syndrome is one of the most common causes of infertility. 6 to 8 percent of women of childbearing age have this endocrine disorder. Biochemical abnormalities in these patients lead to imbalance of female hormones and increased androgens, which can have consequences such as menstrual cycle disorder, hirsutism, acne vulgaris and androgenic alopecia. Despite the long history of studies on polycystic ovary syndrome, the cause is still unknown. Oxidative stress is an imbalance between the production of reactive oxygen species and the amount of antioxidant. When this balance is disturbed, the result is an increase in the level of oxidative stress. Oxidative stress is currently recognized as one of the major pathophysiologies of many disorders and diseases, including polycystic ovary syndrome. Understanding the mechanisms of oxidative stress is crucial for developing strategies for the prevention and treatment of this disease. In this article, we reviewed the data on the mechanism of oxidative stress in polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Oxidative Stress, Infertility.

Citation: Hashemian Z, Afsharian P. **Role of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(5): 2635-47

^{1,3}Department of Genetics, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.

²Human and Animal Cell Bank, Iranian Biological Resource Center (IBRC), ACECR, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Tel: 021-23562674, email: pafshar@royaninstitute.org