

سندرم تخمدان پلی کیستیک: مروری بر اهمیت این سندرم در ناباروری

● ماهان اسبکیان بندپی

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات
علمی دانشجویان (SSRC)، مرکز تحقیقات علمی
دانشجویان پیراپزشکی (PSSRC)، دانشگاه
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



● سید عرفان نبوی

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی،
دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات علمی دانشجویان
(SSRC)، مرکز تحقیقات علمی دانشجویان پیراپزشکی
(PSSRC)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



● دکتر حمید چوبینه

دانشیار بیولوژی تولید مثل، گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران

● دکتر ناهید عین‌الهی

دکتری بیوشیمی بالینی، گروه علوم
آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



● دکتر مهدی زوار

استادیار ایمنی شناسی پزشکی، گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



□ چکیده

بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)، ناباروری بیماری است که در سیستم تولید مثلی مردان یا زنان که با عدم موفقیت در بارداری بعد از دوازده ماه یا بیشتر با نزدیکی منظم و حفاظت نشده اتفاق می افتد. در خانم‌ها داروهایی که باعث سرکوب سیستم ایمنی و کاهش التهاب می شود می تواند جزو عوامل مهار تخمک گذاری و ناباروری باشد. از جمله دیگر عوامل ناباروری در بانوان می توان به اندومتریوزیس و سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOs) اشاره کرد. این سندرم، می تواند احتمال باروری را به دلیل ناهنجاری های غدد درون ریز با تأثیر بر کیفیت و عملکرد تخمدان تحت تأثیر قرار دهد. روش های تشخیصی آزمایشگاهی شامل ارزیابی هورمونی سطح آندروژن، ارزیابی بالینی هیرسوتیسم از طریق روش فریمن-گالوی

و بررسی سونوگرافی تعداد فولیکول های آنترال، حجم تخمدان و هورمون ضد مولرین (AMH) است. آمنوره شایع ترین اختلال در چرخه قاعدگی است که شاخصی برای بیماری هایی مثل PCOs و ضایعات اندومتریك است. PCOs معمولاً با التهاب مزمن و پروفایل سلولی تغییر یافته ایمنی، همراه با افزایش سطح سایتوکاین های التهابی در گردش خون رخ می دهد. بنابراین فاکتورهای التهابی TNF آلفا، اینترلوکاین ۶ (IL6)، اینترلوکاین ۱۸ (IL-18)، اینترلوکاین ۲۲ (IL-22)، نقش بسزایی در تنظیم عملکرد تخمدان دارند. شواهد دیگر، تغییرات در میکروبیوم روده را نیز در پیدایش PCOs دخیل می دانند. ارائه راهکارهای حمایتی برای توانمند سازی این زنان به منظور اصلاح شیوه زندگی از جمله دستیابی به وزن نرمال، اتخاذ یک رژیم غذایی مغذی و حفظ عادات ورزشی منظم، بسیار ضروری



است. علاوه بر این تشخیص زودهنگام PCOs به خصوص برای نوجوانان می‌تواند خطر ناباروری دائمی را برطرف کند. **کلید واژه:** سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ناباروری، میکروبیوم ها، سیستم ایمنی

مقدمه

بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)، ناباروری بیماری است که در سیستم تولید مثلی مردان یا زنان که با عدم موفقیت در بارداری بعد از دوازده ماه یا بیشتر با نزدیکی منظم و حفاظت نشده اتفاق می‌افتد (۱). بر اساس مطالعات انجام شده ناباروری می‌تواند تأثیرات منفی بر سلامت روان بگذارد و موجب بروز اختلالاتی همچون استرس، افسردگی، اختلالات خواب، اختلالات تغذیه‌ای شود. همچنین موجب تغییرات عملکردی بر غدد اندوکراین و سیستم ایمنی می‌شود که همه این‌ها می‌توانند موجب تشدید ناباروری گردند (۲). مطابق با گزارش این سازمان که حدود ۱۷٫۵٪ از جمعیت بزرگسالان، در دوره‌ای از زندگی ناباروری را تجربه می‌کنند (۱) این آمار در ایران بر اساس مطالعه‌ای در بازه زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۷، حدود ۱۸/۳٪ گزارش شده است (۳). دلایل مختلف گوناگونی برای ایجاد ناباروری وجود دارد که می‌توان به سیگار کشیدن، نوشیدنی‌های الکلی، اضافه وزن و رژیم غذایی نامناسب، نزدیکی نامناسب، تعدد روابط، مواجهه با مواد شیمیایی و اشعه‌های رادیویی اشاره کرد (۴،۵). برای مثال رژیم غذایی حاوی اسید چرب امگا-۳، ویتامین D، C، E و سلنیوم می‌توانند باعث افزایش کیفیت مایع منی و افزایش احتمال باروری شوند، لذا کاهش این مواد می‌تواند احتمال باروری را کاهش دهند (۶). لازم به ذکر است که غذاهایی که با روش‌های تراریخته تولید شده‌اند تأثیر چشم‌گیری بر توانایی باروری ندارند، گرچه همواره نگرانی‌هایی درباره آثار آن‌ها بر سلامت جامعه وجود دارد (۷). علاوه بر موارد ذکر شده، در مطالعه‌ای به این موضوع اشاره شده است که داروهای ضد افسردگی نیز می‌توانند به طور اختصاصی

بر قدرت باروری زنان تأثیر بگذارند، ولی بر عادت ماهانه آن‌ها تأثیری ندارد (۸). همچنین سمومی وجود دارند که می‌توانند ناباروری را تشدید کنند و از این دسته سموم می‌توان به دی‌برمو کلروپروپان^۱ (DBCP) و دی‌کلودی فنیل تری کلرواتان^۲ (DDT، د. ت، د. د. ت) و فلزات سنگین اشاره کرد (۹). ساختار ژنتیکی افراد نیز می‌تواند در باروری و ناباروری مؤثر باشد (۴).

خانم‌ها در صورت بروز برخی بیماری‌ها یا مصرف برخی داروها می‌توانند ناباروری را تجربه کنند. داروهایی که باعث سرکوب سیستم ایمنی و کاهش التهاب می‌شود می‌تواند جزو عوامل مهار تخمک گذاری باشد، (۱۰) زیرا تخمک گذاری نیز یک فرآیند التهابی است (۱۱). از جمله بیماری‌هایی که در بانوان می‌تواند از علائم ناباروری باشد می‌توان به اندومتریوزیس و سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOs) اشاره کرد.

سندرم تخمدان پلی کیستیک، یکی از شایع‌ترین اختلالات سیستم غدد درون ریز در زنان می‌باشد. این بیماری می‌تواند منجر به اثرات بلند مدت مانند چاقی، دیابت مقاوم به انسولین، بیماری‌های قلبی عروقی و حتی سرطان اندومتر باشد (۱۲). همچنین این بیماری می‌تواند احتمال باروری را به دلیل ناهنجاری‌های غدد درون ریز با تأثیر بر کیفیت و عملکرد تخمدان تحت تأثیر قرار دهد. اخیراً در سال ۲۰۱۵، مطالعه‌ای نشان داد که ناباروری در بین زنان مبتلا به PCOs در مقایسه با افراد سالم به میزان ده برابر بیشتر است (۱۳). این بیماری می‌تواند با سقط جنین، دیابت بارداری و پره اکلامپسی همراه باشد (۱۴) و با بررسی رشد و بلوغ زنان، چرخه قاعدگی، تخمک گذاری و آکنه، ارزیابی می‌گردد (۱۵). تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک در نوجوانان ساده نیست زیرا ویژگی‌های PCOs با رویدادهای فیزیولوژیکی طبیعی بلوغ همپوشانی دارند (۱۶). ما در این مقاله به بررسی بیومارکرهای مؤثر بر تشخیص زود هنگام ناباروری در زنان مبتلا به PCOs می‌پردازیم.

1- Dibromochloropropane

2- Dichlorodiphenyldichloroethane

معیارهای جهانی تشخیص PCOs

زنان مبتلا به PCOs می‌توانند طیف وسیعی از علائم و نشانه‌ها را نشان دهند که درجه بندی دقیق این بیماری را دشوار می‌کند. در حال حاضر تشخیص PCOs مطابق با قرارداد روتردام (۲۰۰۳) و بر اساس معیارهای مطرح شده توسط انجمن تولید مثل انسان و جنین شناسی اروپا^۳ (ESHRE) و انجمن تولید مثل پزشکی آمریکا^۴ (ASRM) انجام می‌شود (۱۷). بر اساس قرارداد روتردام وجود حداقل دو مورد از موارد زیر برای تشخیص سندرم کافی است که عبارتند از: اختلال در تخمک‌گذاری (OD)، هایپراندروژنیسم (HA) و وجود مورفولوژی و ساختار تخمدان پلی کیستیک^۵ (PCOM) (۱۸). (تصویر ۱)

روش‌های تشخیصی آزمایشگاهی شامل ارزیابی هورمونی سطح آندروژن، ارزیابی بالینی هیرسوتیسم از طریق روش فریمن-گالوی و بررسی سونوگرافی تعداد فولیکول‌های آنترال، حجم تخمدان و هورمون ضد مولرین (AMH) است (۱۹).



تصویر ۱، مورفولوژی سندرم تخمدان پلی کیستیک

تغییرات هورمونی

هایپراندروژنیسم^۶ (HA) یکی از مهم‌ترین عوامل بروز PCOs می‌باشد. آندروژن عمدتاً از کلسترول به کمک هورمون لوتئینی کننده (LH) در تخمدان و هورمون

آدرنوکورتیکوئید از غدد فوق کلیه (آدرنال) منشأ می‌گیرد (۲۰). در مجموع در زنان ۵ نوع آندروژن وجود دارد، که شامل: دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEAS)، دهیدرواپی آندروسترون (DHEA)، آندروستندیون (A4)، تستوسترون (T) و دی هیدروتستوسترون (DHT) می‌شود. تمام آندروژن‌ها توسط کبد متابولیزه و مواد زائد توسط ادرار دفع می‌شود (۲۱). آزاد سازی متعدد فولیکول آنترال بیش از حد^۷ (AFC) به دلیل افزایش سطح سرمی AMH، می‌تواند منجر به ترشح مقادیر زیادی استروژن شود که ترشح هورمون فولیکولی کننده (FSH) را از طریق بازخورد منفی محور غدد جنسی مهار می‌کند و منجر به عدم تخمک گذاری می‌شود. با توجه به موارد ذکر شده طول چرخه قاعدگی و تعداد AFC در تخمدان‌ها دو شاخص تخمین شدت PCOs هستند (۱۹، ۲۲). هایپراندروژنیسم در سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌تواند با مهار مسیرهای پیام رسانی از تبدیل فولیکول اولیه به ثانویه جلوگیری کنند و مستقیماً فرآیند آپوپتوز را در تخمک‌ها القا کند (۲۳) (۲۴). همچنین تولید آندروژن بیش از اندازه می‌تواند اتوفاژی را نیز در بیماران PCOs با بیان ژن‌های خاصی تحریک کند (۲۵). چاقی و اضافه وزن نیز به دلیل هایپراندروژنیسم رخ می‌دهد (۲۶). چاقی و اضافه وزن، تأثیر زیادی بر باروری دارد و می‌تواند منجر به عواقب نامطلوبی مانند اختلالات قاعدگی، عدم تخمک گذاری، ناباروری و سقط جنین شود (۲۷). به گفته وانگ و همکاران، مطالعه آن‌ها نشان می‌دهد که افزایش خطر سقط جنین خود به خود در زنان مبتلا به PCOs را می‌توان به نرخ بالای چاقی و روش‌های درمانی خاص آن‌ها نسبت داد (۲۸). زنان چاق مبتلا به PCOs، مقاوم به انسولین هستند (۲۹). مقاومت به انسولین منجر به هایپرانسولینمی، کاهش SHBG و افزایش تستوسترون آزاد در گردش خون می‌شود (۳۰). هایپراندروژنیسم و هایپرانسولینمی در نهایت رشد فولیکول تخمدان را مختل می‌کند (۲۹).

AMH یک گلیکوپروتئینی دو زیر واحدی و عضوی از

3- European Society of Human Reproduction and Embryology

4- American Society for Reproductive Medicine

5- polycystic ovary morphology

6- Hyperandrogenism

7- Antral Follicle Count

خانواده فاکتورهای رشد و تمایز فاکتور رشد تبدیل کننده β (TGF- β) است (۳۱) و نقش اساسی در تعیین جنسیت و رشد اولیه جنین دارد (۳۲). این هورمون در زنان از فعال شدن فولیکول‌های اولیه جلوگیری می‌کند و ممکن است عملکرد هورمون محرک فولیکول را مختل کند و منجر به اختلال در تخمک گذاری شود (۳۳).

کورتیزول، گلیکوکورتیکوئیدی است که از غده فوق کلیه ترشح می‌شود (۳۴). وجود استرس می‌تواند سطح کورتیزول سرمی را افزایش دهد (۳۵). براساس مطالعات انجام گرفته، استرس و افزایش سطح کورتیزول با بروز PCOs ارتباط مستقیم دارد (۳۶،۳۷).

تغییرات سیکل قاعدگی

براساس تحقیقات صورت گرفته در پکن، آمنوره^۹ شایع‌ترین حالت از اختلال در چرخه قاعدگی است که شاخصی برای بیماری‌هایی مثل PCOs و ضایعات اندومتریک است (۳۸). آمنوره به عنوان عدم قاعدگی در دوره‌ای که فرد توانایی باروری دارد، تعریف می‌شود (۳۹). همچنین آمنوره، یک اختلال ژنیکولوژیک است که ممکن است به دلایل مختلفی ایجاد شود (۴۰). آمنوره را می‌توان به دو صورت فیزیولوژیک و پاتولوژیک مشاهده کرد. در زنانی که در دوره بارداری و شیردهی هستند، آمنوره به صورت فیزیولوژیک و طبیعی وجود دارد (۳۹) با استناد به برخی منابع، آمنوره تشخیص نیست بلکه نشانه‌ای از وجود ناهنجاری آناتومیک، ژنتیکی یا عصبی غدد درون ریز می‌باشد. برای تشخیص می‌توان از معاینات فیزیکی، داده‌های آزمایشگاهی و تصویر برداری استفاده نمود. افراد مبتلا به PCOs معمولاً آمنوره را با سطوح طبیعی از هورمون‌های گنادوتروپینی تجربه می‌کنند که به دلیل اختلال در الگوی ترشح ضربانی هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) است (۴۱). همچنین در بیشتر موارد پاتولوژیک، آمنوره ثانویه را می‌توان به سندرم تخمدان پلی کیستیک، آمنوره هیپوتالاموس، هیپرپرولاکتینمی یا نارسایی اولیه

تخمدان نسبت داد (۴۲). اولین مرحله در ارزیابی هر زن مبتلا به آمنوره ثانویه، آزمایش بارداری است (۴۳). اگر این آزمایش منفی شود ولی سابقه فرد شامل هیرسوتیسم، آکنه و سابقه طولانی مدت قاعدگی نامنظم و نادر باشد، نشان دهنده سندرم تخمدان پلی کیستیک است. بر اساس معیارهای روتردام، اگر بیمار آمنوره و هیرسوتیسم را داشته باشد بدون تست‌های اضافه‌تر، می‌توان تشخیص PCOs را داد (۴۴).

الیگومنوره، زمانی رخ می‌دهد که خانومی بیش از ۳۵ روز یا به عبارت دیگر ۴ الی ۹ بار در سال، قاعدگی را در دوره باروری و قبل از یائسگی تجربه کند. به عبارتی دیگر اختلال در مدت زمان چرخه قاعدگی داشته باشد (۴۵). این اختلال در ۷۵ تا ۸۵ درصد از زنان مبتلا به PCOs و کمتر از ۱۸ درصد از زنان بدون سندرم تخمدان پلی کیستیک تخمین زده می‌شود (۴۶). تشخیص زود هنگام PCOs در نوجوانانی که علائم الیگومنوره را بروز می‌دهند از اهمیت به سزایی جهت جلوگیری از بروز علائم اختلالات متابولیک دارد (۱۶).

تغییرات سیستم ایمنی

سندرم تخمدان پلی کیستیک معمولاً با التهاب مزمن و پروفایل سلولی تغییر یافته ایمنی، همراه با افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی در گردش خون رخ می‌دهد (۴۷). بنابراین فاکتورهای التهابی نقش به سزایی در تنظیم عملکرد تخمدان دارند (۴۸).

TNF آلفا، یکی از سایتوکاین‌های التهابی (۴۹) با فعالیت نکروتیک تومور، تولید شده توسط سلول‌های ماکروفاژی است که نقش به سزایی در ایمنی سلولی میزبان ایفا می‌کند (۵۰). سایتوکاین مذکور باعث افزایش مقاومت به انسولین، ایجاد هیپرآندروژنیسم می‌گردد و از این جهت در پاتوفیزیولوژی PCOs مؤثر است. (۵۱).

اینترلوکاین ۶ (IL-6)، که به سرعت و به طور موقت در پاسخ به عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی تولید و ترشح می‌شود، از طریق تحریک پاسخ فاز حاد، خون‌رسانی و واکنش ایمنی

را افزایش می‌دهد (۵۲). براساس تحقیقات انجام شده، نتایج گوناگونی از ارتباط بین IL-6 و PCOs به دست آمده است. در مطالعه‌ای هیچ تفاوتی بین سطح سرمی IL-6 بین زنان مبتلا به PCOs و گروه کنترل مشاهده نشد (۵۴، ۵۳). البته در مطالعه‌ای مشخص شد که سطح بالای این اینترلوکین در افرادی با وزن کم و مبتلا به PCOs مشهود است. (۴۸) اینترلوکین ۱۸ (IL-18)، سایتوکاینی از خانواده بزرگ اینترلوکین ۱ (IL-1) است که می‌تواند هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک کند (۵۵). این سایتوکاین نقش به‌سزایی در ایجاد مقاومت به انسولین دارد ولی بدون در نظر گرفتن خاصیت فیزیولوژیک آن، در بیماران PCOs، زنان چاق هیپراندروژنیسم غلظت بالایی از IL-18 را دارند (۵۶).

پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت نوع ۱ (MCP-1) که آن را با نام CCL2 نیز معرفی می‌کنند، نقش حیاتی در روند التهاب دارد (۵۷). این کموکاین که از عوامل ایجاد آترواسکلروز نیز است در بیماران مبتلا به PCOs افزایش می‌یابد (۵۸).

اینترلوکین ۲۲ (IL-22)، یک سایتوکین پلیوتروپیک و یک تنظیم کننده حیاتی هموستاز اپیتلیال است که در تنظیم سیستم ایمنی، عملکرد سد اپیتلیالی و متابولیسم ایفای نقش می‌کند (۵۹) و نقش مهمی در پاتوژنز PCOs دارد. (۶۰) تجویز IL-22 می‌تواند به بهبود مقاومت به انسولین و اختلال عملکردی تخمدان کمک کند. البته این درمان می‌تواند به درمان فنوتیپ هیپراندروژنیسم PCOs کمک کند (۶۱).

تغییرات میکروبیوم‌ها

اجتماعات میکروبی معمولاً به عنوان مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌هایی که با هم زندگی می‌کنند، تعریف

شده است. به طور خاص‌تر، اجتماعات میکروبی به عنوان مجموعه‌های چند گونه‌ای تعریف می‌شوند که در آن موجودات کوچک در یک محیط به هم پیوسته با یکدیگر تعامل دارند (۶۲). شواهد متعدد در مورد ارتباط بین میکروبیوم روده و ایجاد اختلالات متابولیک، به این فرضیه منجر شده است که تغییرات در میکروبیوم نیز در پیدایش PCOs دخیل است (۶۳). مطالعات متعدد در انسان و جوندگان ارتباط بین تغییرات میکروبیوتای روده و PCOs، از جمله کاهش تنوع زیستی و تغییرات در گونه‌های باکتریایی خاص را نشان داده‌اند (۶۱). دیس بیوز میکروبیوتای روده که در سندرم تخمدان پلی کیستیک رخ می‌دهد منجر به کاهش تنوع و فراوانی برخی از گونه‌های باکتریایی باعث اختلالات متابولیک می‌شود (۶۳).

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به ویژگی‌های خاص PCOs، زنان مبتلا به این سندرم و فرزندان آن‌ها مستعد ابتلا به طیف وسیعی از پیامدهای نامطلوب هستند. ارائه راهکارهای حمایتی برای توانمند سازی این زنان به منظور اصلاح شیوه زندگی از جمله دستیابی به وزن نرمال، اتخاذ یک رژیم غذایی مغذی و حفظ عادات ورزشی منظم، بسیار ضروری است. علاوه بر این تشخیص زودهنگام PCOs به خصوص برای نوجوانان می‌تواند خطر ناباروری دائمی را برطرف کند. با وجود تمام مطالعات انجام شده، همچنان علل دقیق پاتوفیزیولوژیک PCOs به طور کامل کشف نشده است، با این حال احتمال وجود ارتباط معنی دار بین داده‌های خونی و PCOs مانند هموگلوبین، هماتوکریت، تعداد گلبول‌های قرمز و سفید همچنان در حال بررسی است.

References:

- 1- organization Wh. world health organization: world health organization. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
- 2- Szkodziak F, Krzyżanowski J, Szkodziak P. Psychological aspects of infertility. A systematic review. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(6):0300060520932403.
- 3- Abangah G, Rashidian T, Nasirkandy MP, Azami M. A meta-analysis of the prevalence and etiology of infertility in Iran. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2023;17(3):160.
- 4- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama*. 2021;326(1):65-76.
- 5- Staff MC. 2023. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/symptoms-causes/syc-20354317>.
- 6- Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvado J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Human reproduction update*. 2017;23(4):371-389.
- 7- Keshani P, Sharifi MH, Heydari MR, Joulaei H. The effect of genetically modified food on infertility indices: a systematic review study. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:1-7.
- 8- Casilla-Lennon MM, Meltzer-Brody S, Steiner AZ. The effect of antidepressants on fertility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(3):314. e311-314. e315.
- 9- Krzastek SC, Farhi J, Gray M, Smith RP. Impact of environmental toxin exposure on male fertility potential. *Translational andrology and urology*. 2020;9(6):2797.



- 10- Y H, H K. - Immunosuppressive Drugs. - Encyclopedia of Infection and Immunity 2022:726-40 doi: T - ppublish.
- 11- Zakerkish F, Soriano MJ, Novella-Mestre E, Brännström M, Díaz-García C. Differential effects of the immunosuppressive calcineurin inhibitors cyclosporine-A and tacrolimus on ovulation in a murine model. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(2):hoab012.
- 12- Rani S, Chandra P. Multiomics Analysis-Based Biomarkers in Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci*. 2023;30(1):1-27.
- 13- El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol*. 2016;7:124.
- 14- De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24(5):633-667.
- 15- Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1545-1573.
- 16- Han Y, Kim HS, Lee HJ, Oh JY, Sung YA. Metabolic effects of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(3):136-142.
- 17- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47.
- 18- Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(1):11-23.
- 19- Homburg R, Ray A, Bhude P, Gudi A, Shah A, Timms P, et al. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013;28(4):1077-1083.
- 20- Rosenfield RL, Ehmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37. 467-520: (5).
- 21- Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002;77 Suppl 4:S3-5.
- 22- Paixão L, Ramos RB, Lavarda A, Morsh DM, Spritzer PM. Animal models of hyperandrogenism and ovarian morphology changes as features of polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):12.
- 23- Cai L, Ma X, Liu S, Liu J, Wang W, Cui Y, et al. Effects of upregulation of Hsp27 expression on oocyte development and maturation derived from polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2013;8(12):e83402.
- 24- Liu H, Luo LL, Qian YS, Fu YC, Sui XX, Geng YJ, et al. FOXO3a is involved in the apoptosis of naked oocytes and oocytes of primordial follicles from neonatal rat ovaries. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):722-727.
- 25- Li D, You Y, Bi FF, Zhang TN, Jiao J, Wang TR, et al. Autophagy is activated in the ovarian tissue of polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2018;155(1):85-92.
- 26- Pasquali R, Oriolo C. Obesity and Androgens in Women. *Front Horm Res*. 2019;53:120-134.
- 27- Ye W, Xie T, Song Y, Zhou L. The role of androgen and its related signals in PCOS. *J Cell Mol Med*. 2021;25(4):1825-1837.
- 28- Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyanarayanan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):37-43.
- 29- Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea VL, Hudita D. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life*. 2015;8(2):142-145.
- 30- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-488.
- 31- Pasquali R. New perspectives on the role of anti-Müllerian hormone (AMH) in women. *Ann Transl Med*. 2016;8(Suppl 2):S94.
- 32- Russell N, Gilmore A, Roudeshush WE. Clinical Utilities of Anti-Müllerian Hormone. *J Clin Med*. 2022;11(23).
- 33- Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, Suchta K, Duszewska A, Smolarczyk K, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22).
- 34- Sharma LTJGS. Physiology, Cortisol: StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>.
- 35- Yarbeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *Excli j*. 2017;16:1057-1072.
- 36- Pasquali R, Gambineri A. Cortisol and the polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(5):555-566.
- 37- Basu BR, Chowdhury O, Saha SK. Possible Link Between Stress-related Factors and Altered Body Composition in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(1):10-18.
- 38- Ma YM, Li R, Qiao J, Zhang XW, Wang SY, Zhang QF, et al. Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(16):2185-2189.
- 39- Nawaz G RA. Amenorrhea. StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482168/>.
- 40- Doody KM, Carr BR. Amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1990;17(2):361-387.
- 41- Crosignani PG, Vegetti W. A practical guide to the diagnosis and management of amenorrhoea. *Drugs*. 1996;52(5):671-681.
- 42- Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140(4):371-380.
- 43- Pereira K, Brown AJ. Secondary amenorrhea: Diagnostic approach and treatment considerations. *Nurse Pract*. 2017;42(9):34-41.
- 44- Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):781-788.
- 45- Riaz Y, Parekh U. Oligomenorrhea. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
- 46- Harris HR, Babic A, Webb PM, Nagle CM, Jordan SJ, Risch HA, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Oligomenorrhea, and Risk of Ovarian Cancer Histotypes: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(2):174-182.
- 47- Hufman AM, Reza S, Basnet J, Romero DG. Biomarkers in polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Physiology*. 2023;36:100717.
- 48- Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):631-643.
- 49- Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.
- 50- Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 201; 145-156:110.
- 51- Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Katragadda A, Addepally U, Hasan Q. Tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovarian syndrome: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(9):605-609.
- 52- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295.
- 53- Olszanecka-Glinianowicz M, Banaś M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Kocełak P, Madej P, et al. Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007;133(2):197-202.
- 54- 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 [Internet]*. 2021; 22 (7).
- 55- Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Front Immunol*. 2022;13:919973.
- 56- Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satrioglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1200-1207.
- 57- Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598.
- 58- Glinborg D, Andersen M, Richelsen B, Bruun JM. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1alpha are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):652-658.
- 59- Keir M, Yi Y, Lu T, Ghilardi N. The role of IL-22 in intestinal health and disease. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192195.
- 60- Qi X, Yun C, Liao B, Qiao J, Pang Y. The therapeutic effect of interleukin-22 in high androgen-induced polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol*. 2020;245(2):281-289.
- 61- Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med*. 2023;12(4).
- 62- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103.
- 63- Giampaolino P, Foreste V, Di Filippo C, Gallo A, Mercorio A, Serafino P, et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4).

