

بررسی نوروهورمون ها در الگوی خواب بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر فریده ظفری زنگنه^{۱*}، محمد مهدی نقی زاده^۲، دکتر علیرضا عبداللّهی،
مریم باقری^۴

۱. استادیار مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر(عج)، بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مربی گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
۳. استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. کارشناس ارشد مامایی، مرکز بهداشت باروری ولیعصر(عج)، بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۲۳

خلاصه

مقدمه: انسان تقریباً یک سوم از زندگی خود را در خواب می گذراند، اما هنوز عملکرد این رفتار به خوبی شناخته نشده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش دو سویه بین خواب و فرآیند هورمونی دو محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-آدرنال و گنادال در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک انجام شده است.

روش کار: این مطالعه موردی-شاهدی در سال ۱۳۹۱ بر روی ۷۷ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر بیمارستان امام خمینی تهران انجام شد. در این مطالعه، سطوح سرمی نوروهورمون های استرس، بتا اندورفین، خواب و پروژسترون در ۷۷ بیمار مبتلا به تخمدان پلی کیستیک و ۹۷ زن سالم سنجیده شد. بررسی الگوی خواب توسط پرسشنامه کیفیت خواب پیتزبورگ PSQI در دو گروه انجام شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون های کای دو، کولموگروف اسمیرنوف تی، من ویتنی، ضریب همبستگی پیرسون، اسپیرمن و تحلیل رگرسیونی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: سطح سرمی هورمون های استرس آدرنالین و نورآدرنالین در گروه PCO که زودتر به خواب می رفتند ($3/88 \pm 2/54$) به طور معنی داری کمتر از افرادی در همین گروه بود که دیرتر به خواب می رفتند ($6/43 \pm 4/71$) ($p=0/041$). هورمون بتا اندورفین ($p=0/001$) و ملاتونین ($p=0/031$) در گروه PCO کمتر از گروه کنترل بود. بر اساس نتایج تحلیل رگرسیونی، در گروه بیماران فقط کورتیزول با امتیاز کیفیت خواب ارتباط معنی داری داشت ($p=0/023$).

نتیجه گیری: بیمارانی که شب دیر خوابیده و صبح نیز دیر بیدار می شوند، سطوح نوروهورمون های آدرنالین، نورآدرنالین، ملاتونین و بتا اندورفین در آن ها کاهش معنی داری دارد.

کلمات کلیدی: بتا اندورفین، پروژسترون، تخمدان پلی کیستیک، خواب، ملاتونین، هورمون های استرس

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فریده ظفری زنگنه؛ مرکز بهداشت باروری ولیعصر(عج)، بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۱۶؛ پست الکترونیک: zangeneh14@gmail.com

مقدمه

یکی از توانایی‌ها یا پتانسیل‌های ویژه انسان، سیکل خواب و بیداری است که جزء فعالیت‌های برتر مغز می‌باشد. رخداد هر دو روند خواب و بیداری، به شرایط داخلی و خارجی بدن موجود بستگی تام دارد؛ چرا که فعالیت‌های اصلی زندگی نظیر اجتناب از خطر و یافتن غذا توسط عواملی نظیر احساسات و انگیزه که با بالانس انرژی تنظیم می‌شوند، همگی نیازمند بیداری، آگاهی و هوشیاری مکفی در موجود می‌باشد که بتواند در شناخت موجود از محیطش در شرایط زیستی محیطی پاسخگو باشد (۱). بخشی از این بالانس یا تعادل انرژی توسط خواب صورت می‌گیرد که فرصت و زمان مناسبی برای بازسازی مواد شیمیایی مغز بوده و در برقراری شناخت بین موجود و محیط زیستی او بسیار حائز اهمیت است. روند خواب، یک روند سایکوفیزیولوژیک است که بررسی آن به قرن هیجدهم میلادی بر می‌گردد و از حدود شصت سال پیش علم سایکوفیزیولوژی، ثبت فعالیت‌های خواب را ممکن ساخته و دو بخش REM (مرحله خواب با حرکات سریع چشم) و NREM (Non-REM) را مورد شناخت و بررسی قرار داده است. عواملی نظیر زمان خواب رفتن، سکانس یا ردیف سیکل NREM و REM (ابتدا بخش NREM و بعد REM) و همچنین تأثیر فعالیت مغزی روزانه همه می‌توانند در روند سایکوفیزیولوژی خواب دخیل باشند (۲). در مورد روند ایجاد خواب باید به کنترل شیمیایی خواب توجه کرد. یکی از عوامل تسهیل‌کننده خواب، نورهورمون ملاتونین است. ملاتونین در غیاب نور و در شب تولید می‌شود؛ به طوری که میزان آن در شب ۱۰ برابر میزان آن در روز می‌باشد. میزان ترشح و تولید ملاتونین در سالمندان کاهش می‌یابد. از این رو آن‌ها صبح‌ها زودتر از خواب برمی‌خیزند. به هم خوردن تنظیم این ساعت مغزی و ناهمخوانی آن با محیط پیرامون، منجر به بروز بی‌خوابی مزمن، اختلال خواب در شاغلینی که در دو شیفت کار می‌کنند، خستگی و بی‌حوصلگی باعث بروز اختلالات روانی و سرطان می‌شود (۳-۵). آزاد سازی نورهورمون‌های ملاتونین،

کورتیزول، آدرنالین، نورآدرنالین و بتا اندورفین با فعالیت ریتم سیرکادین همراه است و این فعالیت در قلمرو فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA-axis) می‌باشد. ریتم سیرکادین یا ساعت به وقت بدن، تنظیم‌کننده بسیاری از اعمال حیاتی ریتمیک در تمام موجودات است. ریتم، به معنی تکرار یک رخداد فیزیولوژیک در یک زمان معین مانند: ضربان قلب، دم و بازدم، ترشح هورمون‌ها، کاهش و افزایش دمای بدن، خواب و بیداری و عادت ماهیانه زنان می‌باشد. این ساعت توسط هسته سوپراکیاسماتیک (SCN)^۱ هیپوتالاموس تنظیم و بر اساس ساختار هورمونی آن، فعالیت ما در طول روز افزایش و طی شب از شدتش کاسته شده و لذا نیاز به خواب حادث می‌گردد. کار اصلی این هسته، هماهنگ سازی نوسان‌سازها یا اسیلاتورهای محیطی است که از طریق مغز باید هموستاز بدن را تنظیم نمایند (۶). اصلی‌ترین ریتم بدن، ریتم سیرکادین است که تقریباً ۲۴ ساعت به طول می‌انجامد. ریتم‌های کمتر از ۲۴ ساعت با نام اولترادین (سیکل خواب و بیداری) و ریتم‌های بلندتر از ۲۴ ساعت با نام اینفرادین (سیکل ماهانه زنان) شناخته می‌شوند. تغییرات محیطی، به خصوص تغییرات چرخه نور و تاریکی، می‌تواند عملکرد این ساعت را تحت تأثیر قرار دهد. در واقع تولید ملاتونین (نورهورمون خواب) نسبت به دو عامل نور و حرارت حساس می‌باشد. محور مذکور نقش کلیدی جهت تولید سیگنال‌های ریتمیک تولید شده توسط پیس‌میکرهای (مولد‌ها) مرکزی مستقر در هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس که به سایر قسمت‌های مغز و بدن مخابره می‌شود را اداره می‌کند (۷). ریتم‌های سیرکادینی توسط ساعت‌های آندوژنوس یا درونی در هسته سوپراکیاسماتیک و بافت محیطی تولید می‌شود. یکی از این بافت‌های مهم، غده آدرنال است. اساس مولکولی برای ساعت سیرکادین شامل برخی ژن‌ها و پروتئین‌هایی است که حلقه‌های فیدبکی رونویسی ترجمه^۲ را تشکیل می‌دهند. اخیراً بیان ژن ساعت ریتمیک در غده آدرنال

¹ suprachiasmatic nucleus

² transcriptional/translational

گزارش شده است. از این رو ساعت مرکزی هسته سوپراکایاسماتیک از طریق ریلیز یا رهایش سیرکادین هورمون آدرنو کورتیکوتروفیک صورت می گیرد (۸). در اصل هسته سوپراکایاسماتیک، نوسانات محیطی را برای برقراری هموستاز بدن از دو طریق انجام می دهد: (۱) مسیر هومورال از محور HPA-axis و (۲) مسیر عصبی سیستم اتونوم (۹). مطالعات تجربی دلالت دارند که در حیوانات فاقد هیپوفیز (هیپوفیزوکتومی)، ریتمیسته (ضرب آهنگ) مداوم روزانه از زن های ساعت آدرنال وابسته به مسیر هومورال هسته سوپراکایاسماتیک نمی باشد (۹). امروزه شواهد زیادی وجود دارد که غده آدرنال نقش مهمی در دوباره هماهنگ کردن^۱ محیط داخلی و محیط خارج را بر عهده دارد، برای مثال تغییرات فصل، شیفت کار یا مسافرت ها (۱۰-۱۲). عملکرد محور HPA-axis تحت کنترل نوسانات سیرکادین به یک ریتم ۲۴ ساعته ترشح کورتیزول از کورتکس آدرنال می انجامد (۱۳-۱۴) و به همین خاطر است که در انسان، محور مذکور یک بخش حیاتی از سیستم پاسخ به استرس را عهده دار است. پاسخ های کورتیزول به استرس های فیزیولوژیک و روانی می تواند روی ریتم سیرکادین اثر گذارد. کورتیزول دارای اثرات منحصر به فردی در بدن است و اثرات شناختی آن به خوبی اثرات عاطفی آن می باشد (۱۵-۱۶). امروزه پیشنهاد شده است که کورتیزول نقش پیامبر ثانویه را بین ساعت های مرکزی و محیطی بازی می کند و از این رو است که اهمیت بالایی در همنا کردن ریتم های سیرکادین بدن بر عهده دارد (۱۷). این ماده حیاتی در حین استرس افزایش یافته و باعث افزایش فعالیت های بدن شده و نسبت قند موجود در خون را بالا می برد تا انرژی لازم را برای بدن فراهم کند (۱۸). لذا یکی از هورمون های استرس بشمار می رود. کورتیزول در پاسخ بیداری، ۳۰-۲۰ دقیقه بعد از بیداری از خواب صبحگاهی، تقریباً تا ۵۰ برابر مقدارش افزایش می یابد. لازم به ذکر است که این پاسخ کورتیزول (افزایش شدید) در هنگام بیداری در افرادی که شیفت کاری خود را از صبح زودتر آغاز می کنند

(۵/۴-صبح)، با قدرت بیشتر و مدت طولانی تری نسبت به افرادی که شیفت کارشان دیرتر (۹-۶ صبح) آغاز شده و یا حتی شیفت شب (۲-۱۱ شب) را عهده دارند، سپری می شود (۱۸). البته این پاسخ به استرس، وابسته به کیفیت خواب شبانه قبل از شروع یک کار اول وقت در روز می باشد (۱۹). یک فرضیه جدید دیگر، این افزایش قبل از بیداری را به خاطر فعال شدن سیستم حافظه در هیپوکامپ مغز می داند تا فرد موقعیت خودش، مکان و زمانی را که در آن قرار دارد را به خاطر بیاورد؛ چرا که هیپوکامپ، مرحله یا تحکیم حافظه طولانی مدت را بر عهده دارد و در یادآوری بعد از بیداری، نقش اصلی تنظیم را ایفا می کند (۲۰). باید توجه داشت که ترشح نامنظم گلوکوکورتیکوئیدها و تغییر در ریتمیسته آن ها می تواند باعث شرایط پاتولوژیک و ایجاد بیماری شود. کاتکولامین ها نیز (به خصوص نورآدرنالین) از دیگر نوروترانسمیترهایی است که در تنظیم هموستاز روند خواب - بیداری نقش دارد (۲۱). بنابراین خواب و عادت ماهیانه، هر دو عملی ریتمیک است و در فرماندهی ساعت بیولوژیک مغز ما قرار دارد. امروزه نقش هر پنج ماده نوروشیمیایی ذکر شده در مغز در سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز بررسی شده است (۲۲-۲۴). سندرم تخمدان پلی کیستیک با درجه شیوع ۱۸-۴ درصد (۲۵)، یک اختلال اندوکراین- متابولیکی است که شایع ترین علت ناباروری با عدم تخمک گذاری و هیپرآندروژنیسم در زنان می باشد. عدم تخمک گذاری، عامل تقریباً ۴۰٪ نازایی زنان است که بسیاری از این زنان به سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتلا می باشند (۲۶). با توجه به تحقیقات گسترده ای که در دنیا بر روی این بیماری صورت گرفته است، هنوز اتیولوژی آن ناشناخته و علت آن، همان پیچیدگی پاتوفیزیولوژی با اختلال عملکرد اندوکراین - متابولیک در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال می باشد. بیماری در سنین مختلف: در دوران کودکی (بلوغ زودرس)، در نوجوانی (هیرسوتیسم و اختلال سیکل)، در بعد از بلوغ (ناباروری، عدم تحمل به گلوکز) و در دوران بعدی (دیابت ملیتوس و اختلالات قلبی عروقی) را نشان می دهد که بیانگر اندوکراین

¹ re synchronization

طرح مصوب به شماره ۱۵۳۵۵ سال ۱۳۹۰ وارد مطالعه شدند.

در مطالعه شهرام بزاز (۳۰) میانگین و انحراف معیار نمره خواب $۸/۷ \pm ۴/۵$ واحد بود. لذا با در نظر گرفتن انحراف معیار $۴/۵$ واحدی ($S=۴/۵$) با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه در مطالعات بالینی با خطای نوع اول برابر با $۰/۰۵$ و توان آزمون ۹۰% برای معنی دار شدن دو واحدی ($S=۴/۵$) شاخص خواب می‌بایست حداقل ۹۰ نفر در هر گروه مورد بررسی قرار گیرند.

در این مطالعه گردآوری داده‌ها در دو بخش پرسشنامه و بررسی بیوشیمیایی صورت گرفت. پرسشنامه فردی و پرسشنامه کیفیت خواب پیتزبورگ Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire استفاده شده است. پرسشنامه خواب، در مقایسه با پلی سومنوگرافی از حساسیت $۸۹/۶\%$ و ویژگی $۸۶/۵\%$ درصد برخوردار است (۳۱). در این پرسشنامه به جز سؤالاتی که در مورد طول مدت خواب پرسیده می‌شود، سؤالاتی در مورد کیفیت خواب و چگونگی بیدار شدن وجود دارد. بررسی بیوشیمیایی جهت اندازه‌گیری نوروهورمون‌های ملاتونین، کورتیزول، آدرنالین، نورآدرنالین و بتاندورفین و پروژسترون می‌باشد. نمونه خون بیماران قبل از ساعت ۸ صبح (به دلیل سنجش کورتیزول) جمع‌آوری و سپس با استفاده از کیت‌های مربوطه (کیت آدرنالین، نورآدرنالین و ملاتونین از شرکت LDL آلمان، کیت بتا آندورفین از شرکت کوزابوی آمریکا و دو کیت کورتیزول و پروژسترون از شرکت دیامترای ایتالیا) نوروهورمون‌ها سرم خون هر دو گروه به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه از آزمون کای دو، جهت مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف نرمال بودن توزیع متغیر و در صورت نرمال بودن، از آزمون تی و در صورت انحراف از توزیع نرمال از آزمون ناپارامتری من ویتنی متغیرها در دو گروه استفاده شد. جهت بررسی

هتروژنوس و اختلال متابولیکی در جنس مؤنث می‌باشد (۲۷، ۲۸). یکی از ارزشمندترین عوامل مؤثر در داشتن شیوه صحیح زندگی، داشتن یک الگوی خواب نرمال است؛ چرا که یکی از مشکلات آندمیک زندگی مدرن، کاهش ساعت خواب و داشتن استرس است که جزء لاینفک زندگی بشر امروزی است. خواب مفید باید موجب رفع خستگی و بازسازی مواد شیمیایی سیستم نورواندوکرینولوژی مغز و بدن شود که طبیعتاً به دنبال آن، یک بازدهی خوب فکری و جسمی را در طول روز به ارمغان خواهد آورد. به عبارت دیگر کاهش ساعت خواب به طور حاد یا مزمن، باعث تغییر الگوی رهائش هورمونی و به طور عکس، تغییرات هورمون نیز می‌تواند باعث تغییر الگوی خواب شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی این نقش دو سویه بین خواب و فرآیند هورمونی دو محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-آدرنال و گنادال در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک انجام شد. نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند نقش تأثیر گذار یک الگوی صحیح خواب را در تنظیم نوروهورمون‌های مغزی نشان دهد که می‌تواند در برقراری هموستاز سیستم سایکونورواندوکرینی نقش مهمی را عهده دار باشد.

روش کار

مطالعه مقطعی حاضر در مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر بیمارستان امام خمینی تهران در تاریخ بهمن ماه ۹۳-۱۳۹۲ انجام شده است. ۷۷ بیمار مبتلا به تخمدان پلی کیستیک با تشخیص قطعی بر اساس ضوابط یا کرایتریای ۲۰۰۳ رتردام (۲۹) و ۹۷ نفر زن سالم به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک، محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال و شاخص توده بدنی در هر دو گروه زیر ۲۸ کیلوگرم بر متر مربع بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود بیماری‌های دیگر و مصرف دارو توسط هر دو گروه بود. هر دو گروه با پر کردن فرم رضایت نامه و ضوابط کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران بر اساس

رابطه بین هورمون ها و امتیاز پرسشنامه کیفیت خواب از ضریب همبستگی پیرسون و در صورت لزوم از ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد. همچنین جهت بررسی رابطه تمام هورمون ها با امتیاز کیفیت خواب از تحلیل رگرسیونی استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه در مجموع ۱۰۰ نفر در گروه کنترل و ۹۰ نفر در گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک از بین مراجعه کنندگان به درمانگاه نازایی بیمارستان ولی عصر تهران مورد بررسی قرار گرفتند که با کنار گذاشتن پرونده‌هایی که پرسشنامه یا آزمایشات ناقص داشتند، در نهایت ۹۷ نفر در گروه کنترل و ۷۷ نفر در گروه PCO باقی ماندند.

بر اساس نتایج جدول ۱، تعداد افراد با تحصیلات بیشتر از دیپلم در گروه کنترل بیشتر از گروه PCO بود ($p=0/003$). اما نسبت افراد شاغل در هر دو گروه یکسان بود ($p=0/491$). تعداد افرادی که سابقه زایمان داشتند ($p=0/327$) و تعداد افرادی که سابقه سقط داشتند ($p=0/056$) در هر دو گروه یکسان اما علائم و نشانه‌های سندرم تخمدان کیستیک در دو گروه کاملاً تفاوت داشت. شیوع قاعدگی نامنظم ($p<0/001$) و هیرسوتیسم ($p<0/001$) در گروه PCO کاملاً بیشتر از گروه کنترل بود، تعداد افراد با اضافه وزن در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/231$). میانگین سن بیماران در گروه کنترل، ۳ سال بیشتر از گروه PCO بود ($p<0/001$)، اما طول مدت ازدواج ($p=0/935$) در هر دو گروه تفاوتی نداشت.

جدول ۱- مقایسه مشخصات فردی بین دو گروه مطالعه و شاهد

معنی داری	PCO (تعداد ۷۷ نفر)	کنترل (تعداد ۹۷ نفر)		
۰/۰۰۳	۴۱ (۵۳/۲٪)	۳۰ (۳۰/۹٪)	کمتر از دیپلم	تحصیلات
	۳۶ (۴۶/۸٪)	۶۷ (۶۹/۱٪)	بیشتر از دیپلم	
۰/۴۹۱	۷ (۹/۱٪)	۱۲ (۱۲/۴٪)	شاغل	شغل
	۷۰ (۹۰/۹٪)	۸۵ (۸۷/۶٪)	خانه دار	
۰/۳۲۷	۱۵ (۱۹/۵٪)	۲۵ (۲۵/۸٪)	بلی	زایمان
	۶۲ (۸۰/۵٪)	۷۲ (۷۴/۲٪)	خیر	
۰/۰۵۶	۱۷ (۲۲/۱٪)	۱۱ (۱۱/۳٪)	بلی	سقط
	۶۰ (۷۷/۹٪)	۸۶ (۸۸/۷٪)	خیر	
<۰/۰۰۱	۱۳ (۱۶/۹٪)	۸۸ (۹۰/۷٪)	منظم	وضعیت قاعدگی
	۶۴ (۸۳/۱٪)	۹ (۹/۳٪)	نامنظم	
<۰/۰۰۱	۲۴ (۳۱/۳٪)	۶۹ (۷۱/۱٪)	خیر	موی زائد
	۵۳ (۶۸/۸٪)	۲۸ (۲۸/۹٪)	بلی	
۰/۲۳۱	۲۸ (۳۶/۴٪)	۴۴ (۴۵/۴٪)	خیر	اضافه وزن
	۴۹ (۶۳/۶٪)	۵۳ (۵۴/۶٪)	بلی	

کفایت خواب و در گروه بیماران PCO در زمینه مصرف دارو برای خوابیدن بود. هیچ یک از ابعاد هفتگانه این پرسشنامه در دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد (جدول ۲). برای مقایسه هورمون ها در دو گروه ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مشخص شد که هورمون های پروژسترون، آدرنالین و

در این مطالعه کیفیت خواب با پرسشنامه PSQI بررسی شد و میانگین امتیاز پرسشنامه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/673$). بر اساس نتایج بدست آمده، شایع ترین یافته دیر بخواب رفتن افراد در هر دو گروه بود و در مرحله بعد کیفیت ذهنی خواب بررسی شد. کمترین مشکل در گروه کنترل در زمینه

بود ($p < 0.001$). کورتیزول در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0.652$). برخلاف آدرنالین، هورمون بتاندورفین در گروه PCO کمتر از گروه کنترل ($p = 0.001$) و نوروهورمون ملاتونین نیز در گروه PCO کمتر از گروه کنترل بود ($p = 0.031$) (جدول ۲).

نور آدرنالین انحراف چشمگیری از توزیع نرمال داشته و هورمون های ملاتونین، کورتیزول و بتا اندورفین توزیع نرمال داشتند. پروژسترون ($p = 0.982$) و نورآدرنالین ($p = 0.737$) در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. در حالی که آدرنالین در گروه PCO بیشتر از گروه کنترل

جدول ۲- مقایسه سن، امتیاز پرسشنامه خواب و هورمون ها بین دو گروه مطالعه و شاهد

معنی داری	PCOs (تعداد ۷۷ نفر) (انحراف معیار) میانگین	کنترل (تعداد ۹۷ نفر) (انحراف معیار) میانگین	
۰/۰۰۱	۲۶/۶ (۴/۷)	۲۹/۶ (۵/۳)	سن (سال)
۰/۹۳۵	۷/۰ (۴/۱)	۶/۹ (۴/۴)	مدت ازدواج (سال)
	(انحراف معیار) میانگین	(انحراف معیار) میانگین	امتیاز پرسشنامه PSQI
۰/۶۷۳	۵/۱۶ (۲/۳۳)	۵/۰۰ (۲/۴۸)	امتیاز کل (۰ - ۲۱)
۰/۲۵۳	۱/۱۰ (۰/۵۸)	۱/۱۶ (۰/۴۹)	کیفیت خواب ذهنی (۰ - ۳)
۰/۴۵۵	۱/۷۸ (۱/۱۳)	۱/۶۵ (۱/۱۸)	دیر به خواب رفتن (۰ - ۳)
۰/۷۹۶	۰/۲۵ (۰/۶۷)	۰/۱۹ (۰/۵۳)	مدت خواب (۰ - ۳)
۰/۶۴۱	۰/۱۲ (۰/۴۰)	۰/۰۹ (۰/۳۸)	کفایت خواب (۰ - ۳)
۰/۴۱۹	۰/۹۷ (۰/۳۶)	۰/۹۳ (۰/۳۹)	خواب آشفته (۰ - ۳)
۰/۱۶۹	۰/۰۴ (۰/۳۴)	۰/۱۳ (۰/۶۱)	مصرف دارو برای خوابیدن (۰ - ۳)
۰/۶۷۹	۰/۹۰ (۰/۸۰)	۰/۸۵ (۰/۸۰)	ضعف عملکرد روزانه (۰ - ۳)
	(انحراف معیار) میانگین	(انحراف معیار) میانگین	هورمون
۰/۰۳۱	۲۵/۴۸ (۱۵/۹۹)	۳۲/۴۵ (۲۴/۲۷)	ملاتونین
۰/۶۵۲	۱۹۰/۵۷ (۷۵/۰۷)	۱۹۷/۰۸ (۱۰۶/۸۹)	کورتیزول
<0/001	۸۱/۵۸ (۱۰/۱۹)	۸۷/۱۹ (۹/۳۹)	بتا اندورفین
	میان (انحراف معیار) میانگین	میان (انحراف معیار) میانگین	پروژسترون
۰/۹۸۲	۲/۲۲ (۳/۲۴) ۰/۸۰	۳/۷۹ (۷/۷۳) ۰/۸۰	
<0/001	۵/۹۷ (۴/۴۹) ۵/۰۰	۳/۶۱ (۳/۱۱) ۳/۱۰	آدرنالین
۰/۷۳۷	۰/۵۰ (۱/۳۵) ۰/۰	۰/۷۴ (۳/۳۸) ۰/۰	نورآدرنالین

چه در بیماران PCO ($p = 0.489$) ارتباط معنی داری وجود نداشت. پروژسترون، آدرنالین و نورآدرنالین در گروه کنترل و گروه PCO ارتباطی با کیفیت خواب نداشت. ملاتونین و بتاندورفین نیز در دو گروه ارتباطی با کیفیت خواب نداشت. اما هورمون کورتیزول در گروه کنترل ارتباط ضعیف، معکوس و نزدیک به معنی داری با مشکلات خواب داشت ($r = -0.196$, $p = 0.054$). این رابطه در گروه PCO معنی دار نبود ($r = -0.164$, $p = 0.155$) (جدول ۴).

بر اساس نتایج جدول ۱، ۴، ۳ نفر (۱۵/۵٪) از افراد در گروه کنترل و ۱۵ نفر (۱۸/۲٪) بیماران PCO قبل از ساعت ۱۱ می خوابیدند که این تفاوت در دو گروه یکسان بود ($p = 0.633$). درصد افرادی که صبح قبل از ساعت ۷ از خواب بر می خواستند در دو گروه یکسان ($p = 0.408$) و همچنین درصد افرادی که در ۲۴ ساعت کمتر از ۸ ساعت می خوابیدند نیز در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0.660$) (جدول ۳).
بر اساس نتایج ضریب همبستگی، بین امتیاز پرسشنامه کیفیت خواب با سن، چه در گروه کنترل ($p = 0.400$) و

جدول ۳- مقایسه وضعیت خواب در دو گروه مطالعه و شاهد

معنی داری	کنترل (تعداد ۹۷ نفر)		PCOs (تعداد ۷۷ نفر)	
کیفیت خواب	طبیعی	۴۳ (۴۴/۳٪)	۳۳ (۴۲/۹٪)	۰/۸۶۴
	نا مناسب	۵۴ (۵۵/۷٪)	۴۴ (۵۷/۱٪)	
ساعت رختخواب	قبل از ۱۱	۱۵ (۱۵/۵٪)	۱۴ (۱۸/۳٪)	۰/۶۳۳
	۱۱ به بعد	۸۲ (۸۴/۵٪)	۶۳ (۸۱/۸٪)	
ساعت بیداری	تا ۷ صبح	۲۴ (۲۴/۷٪)	۱۵ (۱۹/۵٪)	۰/۴۰۸
	بعد از ۷	۷۳ (۷۵/۳٪)	۶۲ (۸۰/۵٪)	
طول مدت خواب	کمتر از ۸ ساعت	۳۲ (۳۳/۰٪)	۲۳ (۲۹/۹٪)	۰/۱۶۶۰
	۸ ساعت و بیشتر	۶۵ (۶۷/۰٪)	۵۴ (۷۰/۱٪)	

جدول ۴- جدول رگرسیون رابطه بین هورمون‌ها و امتیاز کیفیت خواب

متغیرها	ضریب رگرسیون B	خطای استاندارد ضریب رگرسیون	مقدار تی	معنی داری
مقدار ثابت	۶/۷۳۰	۱/۶۴۵	۴/۰۹۱	<۰/۰۰۱
پروژسترون	-۰/۰۳۸	۰/۰۳۰	-۱/۲۶۴	۰/۲۰۸
آدرنالین	۰/۰۵۵	۰/۰۴۶	۱/۲۰۵	۰/۲۳۰
نور آدرنالین	۰/۰۵۱	۰/۰۶۹	۰/۷۴۳	۰/۴۵۸
ملاتونین	۰/۰۱۰	۰/۰۰۹	۱/۱۴۸	۰/۲۵۳
کورتیزول	-۰/۰۰۵	۰/۰۰۲	-۲/۲۸۷	۰/۰۲۳
بتا اندورفین	-۰/۰۱۵	۰/۰۱۸	-۰/۸۰۸	۰/۴۲۰

رفتند (۶/۴۳±۴/۷۱) (p=۰/۰۴۱). آدرنالین در گروه کنترل با ساعت بیدار شدن (p=۰/۵۸۹) و طول مدت خواب (p=۰/۲۲۵) ارتباط معنی داری نداشت و رابطه نورآدرنالین نیز با ساعات خواب کاملاً مشابه با آدرنالین بود. این نتیجه بیانگر آن است که در گروه کنترل، این هورمون با ساعت خواب (p=۰/۴۰۰)، ساعت بیدار شدن (p=۰/۱۳۳) و طول مدت خواب (p=۰/۹۳۴) ارتباطی نداشت، اما در گروه بیماران مبتلا به PCO که پس از ساعت ۱۱ به خواب می رفتند، سطح کاتکولامین‌ها به طور معنی داری بیشتر از مبتلایانی بود که قبل از ساعت ۱۱ به خواب می رفتند (p=۰/۰۳۷). در این گروه هورمون نورآدرنالین ارتباطی با ساعت بیدار شدن (p=۰/۱۱۰) و طول مدت خواب (p=۰/۵۱۰) نداشت (جدول ۵).

نتایج تحلیل رگرسیونی در گروه بیماران مبتلا به PCO نشان داد که از بین همه هورمون‌های مورد بررسی، فقط کورتیزول با امتیاز کیفیت خواب ارتباط معنی داری داشت (p=۰/۰۲۳). سایر هورمون‌ها ارتباط معنی داری نشان ندادند. ضریب تبیین این رابطه ۰/۰۶۸ بود که به این معنی است که تنها ۶/۸ درصد از تغییرات در کیفیت خواب در نتیجه هورمون‌های مورد بررسی می باشد. بررسی رابطه آدرنالین با ساعات خواب نشان داد که در گروه کنترل میانگین سطح هورمون با ساعت خواب (p=۰/۷۹۱)، ساعت بیدار شدن (p=۰/۸۹۴) و طول مدت خواب (p=۰/۶۱۵) ارتباطی ندارد، اما سطح سرمی آن در گروه PCO که زودتر به خواب می رفتند (۳/۸۸±۲/۵۴) $\mu\text{g/dL}$ بطور معنی داری کمتر از افرادی بود که در همین گروه دیرتر به خواب می

جدول ۵- رابطه بین آدرنالین و نور آدرنالین با ساعت خواب

هورمون	ساعت به رختخواب رفتن	کنترل (تعداد ۹۷ نفر)		PCOs (تعداد ۷۷ نفر)	
		میانگین	میانگین (انحراف معیار)	میانگین	میانگین (انحراف معیار)
آدرنالین	قبل از ۱۱	۰/۷۹۱	۳/۸۰ (۳/۸۶)	۰/۰۴۱	۳/۳۰ (۲/۵۴)
	۱۱ به بعد	۰/۱۰ (۰/۲۶)	۳/۵۴ (۲/۹۷)	۰/۰۳۷	۶/۴۳ (۴/۷۱)
نورآدرنالین	قبل از ۱۱	۰/۴۰۰	۰/۱۰ (۰/۲۶)	۰/۰۳۷	۰/۰ (۰/۰)
	۱۱ به بعد	۰/۸۶ (۳/۶۶)	۰/۰	۰/۰۳۷	۰/۶۱ (۱/۴۷)

گروه، میزان کورتیزول خون افرادی که خواب کمتر از ۸ ساعت داشتند ($112/64 \pm 217/02$) به مراتب کمتر از افرادی بود که بیشتر از ۸ ساعت می خوابیدند ($156/57 \pm 81/63$) ($p=0/003$). در گروه PCO سطح هورمون کورتیزول با ساعت بیدار شدن ($p=0/818$) و طول مدت خواب ($p=0/412$) ارتباطی نداشت (جدول ۶).

بررسی رابطه کورتیزول با ساعات خواب نشان داد که در گروه کنترل میانگین سطح هورمون با ساعت خواب در گروه کنترل ($p=0/632$) و بیماران PCOS ($p=0/216$) تفاوتی نداشت. اما سطح آدرنالین خون در گروه کنترل که زودتر بیدار می شدند ($158/51 \pm 81/02$) به طور معنی داری کمتر از افرادی بود که دیرتر بیدار می شدند ($p=0/018$) ($209/75 \pm 111/71$). همچنین در این

جدول ۶- رابطه بین کورتیزول با طول مدت خواب و بیدار شدن

متغیر	گروه	کنترل (تعداد ۹۷ نفر)		PCOs (تعداد ۷۷ نفر)	
		میانگین	میانگین (انحراف معیار)	میانگین	میانگین (انحراف معیار)
ساعت بیدار شدن	تا ۷ صبح	۰/۰۱۸	۱۵۸/۵۱، (۸۱/۰۲)	۰/۰۱۸	۱۹۴/۶۱، (۱۱۲/۸۷)
	بعد از ۷	۰/۰۱۸	۱۸۴/۰، (۱۱۱/۷۱)	۰/۰۱۸	۱۸۹/۶۰، (۶۳/۹۷)
طول مدت خواب	کمتر از ۸ ساعت	۰/۰۰۳	۱۵۶/۵۷، (۸۱/۶۳)	۰/۰۰۳	۲۰۱/۴۱، (۹۸/۱۳)
	۸ ساعت و بیشتر	۰/۰۰۳	۲۱۷/۰۲، (۱۲۱/۶۴)	۰/۰۰۳	۱۸۵/۹۶، (۶۳/۳۴)

گاهی بالاتر از زنان نرمال است (۳۶) که ناشی از پرکاری محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است و گاهی بدون تغییر و نرمال گزارش شده است (۳۷). گزارشات اندکی نشان داده اند که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در بیماری تخمدان پلی کیستیک دچار فعالیت زیاد شده و مهم ترین عامل اجرایی در این ارتباط، نوروهورمون CRH یا کورتیکوتروپین ریلیزینگ هورمون است. طبیعی است که هر عاملی که هموستاز بدن را به هم بزند، باعث فعالیت آن خواهد شد. بهم خوردگی یا آشفتگی روند هموستاز در انسان نه فقط باعث فعالیت دو محور نامبرده شده، بلکه باعث فعالیت سیستم سمپاتیک نیز می شود. این فعالیت در دو سیستم، یعنی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و سیستم سمپاتیک منجر به پاسخ استرس می شود که به دنبال آن در دراز مدت، تغییرات فیزیولوژیک و

بحث

خواب و کیفیت آن برای برقراری هموستاز بدن بسیار حائز اهمیت است. خواب در واقع یک نوع روزه داری است؛ چرا که در طی آن، مصرف گلوکز مغز در طول خواب؛ آن هم در بخش REM (خواب با حرکات سریع چشم) خواب افزایش می یابد که غالباً در نیمه دوم شب رخ می دهد که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در طی آن نیز فعال است (۳۲) و این فعالیت در نزدیکی زمان بیدار شدن به حداکثر خود می رسد (۳۳) تا نیاز به گلوکز مغز را از بافت های محیطی به مغز جبران کند (۳۴). این افزایش فعالیت صبحگاهی به خاطر بالا رفتن غلظت آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و کورتیزول در خون است که در بیداری شبانه به طور مستمر مشاهده می شود (۳۵). گزارشات تولید کورتیزول در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک

متابولیسم در بدن رخ خواهد داد (۳۹، ۳۸). مکانیسم های مولکولی اساسی در پاتوفیزیولوژی بیماری تخمدان پلی کیستیک، به ویژه مواردی که وابسته به سیگنالینگ (علامت دهی) کورتیزول هستند، خیلی کم شناسایی شده اند. میلیوتی نوپک و همکاران (۲۰۱۱) پیشنهاد کردند که عملکرد و بیان ژن گیرنده گلوکورتیکوئیدی در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک ممکن است مربوط به اختلال در مهار فیدبک یا بازخورد فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و قشر آدرنال (HPA) باشد که به تولید آندروژن آدرنالی افزایش یافته در این بیماری استناد می شود (۴۰). در مطالعه حاضر نتایج حاصل از پرسشنامه کیفیت خواب نشان داد که در گروه کنترل ارتباط ضعیف، معکوس و نزدیک به معنی داری با امتیاز مشکلات خواب وجود دارد که این رابطه در گروه PCO معنی دار نبود. میزان کورتیزول در گروه PCO با ساعت بیدار شدن و طول مدت خواب ارتباطی نداشت در حالی که در گروه کنترل میزان کورتیزول خون در افرادی که خواب کمتر از ۸ ساعت داشتند به مراتب کمتر از افرادی بود که بیش از ۸ ساعت خوابیده اند. در این مطالعه تحلیل رگرسیون در گروه بیماران مبتلا به PCO نشان داد که از بین تمام هورمون های مورد بررسی، فقط کورتیزول با امتیاز کیفیت خواب ارتباط معنی داری داشت.

در مطالعه حاضر میزان آدرنالین سرم خون در گروه PCO بیشتر از گروه کنترل بود که بیانگر فعالیت زیاد سیستم سمپاتیک در این بیماری است (۴۲-۴۱). بررسی رابطه آدرنالین با ساعات خواب نشان داد که در گروه کنترل میانگین سطح هورمون با ساعت خواب، ساعت بیدار شدن و طول مدت خواب ارتباطی نداشت، اما میزان آن در بیماران مبتلا به PCO که ساعت زودتری به خواب می رفتند، به طور معنی داری کمتر از افرادی بود که ساعت دیرتری به خواب می رفتند. در گروه کنترل آدرنالین با ساعت بیدار شدن و طول مدت خواب ارتباط معنی داری نداشت. ارتباط نورآدرنالین با ساعات خواب کاملاً مشابه با آدرنالین بود، چرا که میزان این هورمون در گروه کنترل با ساعت خواب،

ساعت بیدار شدن و طول مدت خواب ارتباطی نداشت، اما در گروه بیماران PCO که پس از ساعت ۱۱ می خوابیدند، به طور معنی داری بیشتر از کسانی بود که قبل از ساعت ۱۱ می خوابیدند. در این گروه هورمون نورآدرنالین ارتباطی با ساعت بیدار شدن و طول مدت خواب نداشت. ملاتونین و بتاندورفین نیز در دو گروه ارتباطی با کیفیت خواب نداشتند. میزان ملاتونین و بتاندورفین در گروه PCO کاهش داشت، هر چند که تغییر فوق می تواند عوامل متفاوتی داشته باشد و لزوماً به مشکلات تخمدان مربوط نباشد.

مطالعه حاضر با هدف بررسی وضعیت خواب بیماران مبتلا به PCO انجام شد، چرا که در مطالعه ای دیگر که عوامل خطر بیماری PCO در بیمارستان امام خمینی تهران بررسی شد، مشخص گردید که ۹۸٪ این بیماران، شب دیر می خوابند، لذا ظهر از خواب برمی خیزند و همه خانه دار بودند (۴۳) که این امر طبیعتاً باید در هورمون های استرس و ملاتونین تأثیرگذار باشد که نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد میزان آدرنالین و نورآدرنالین این بیماران بالاتر است و با توجه به اینکه خود سیستم سمپاتیک در این بیماری پرکار است، لذا این بدخواهی نیز مزید بر علت خواهد شد. حال به علت وجود سیستم فیدبک منفی بین دو سیستم سمپاتیک و بتاندورفین، این بدخواهی می تواند سیستم سمپاتیک را بیشتر فعال نماید. بدنبال فعال شدن سیستم سمپاتیک بتاندورفین کاهش می یابد. فعالیت بالای سمپاتیکی نزد بیماران PCO باعث عدم بالانس پاراسمپاتیک/سمپاتیک شده، یعنی با کاهش فعالیت پاراسمپاتیک نیز همراه است (۴۴). مطالعات گذشته نشان داده اند که اپیوئیدها دارای یک عمل مهار بر ترشح LH وابسته به GnRH بوده (۴۵) و کاهنده تون سمپاتیکی می باشند.

نتیجه گیری

چون سیستم سمپاتیک در این بیماری تخمدان پلی کیستیک فعال تر است بخصوص در افرادی که بدخواهی (خواب در روز) دارند، لذا افزایش سطوح آدرنالین و نورآدرنالین با مکانیسم فیدبک منفی می تواند سبب

نوروهورمون های استرس بسیار تأثیرگذار است. مقالات سال ۲۰۱۲ تا کنون تغییر روش یا شیوه زندگی را در این بیماران توصیه می نمایند که داشتن الگوی صحیح خواب یکی از مهم ترین این روش هاست.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از سرکار خانم دوستی که زحمت کار پرسشگری را در مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر(عج) بر عهده داشتند و همچنین از تمام بیمارانی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

کاهش بتاندورفین خون شده که مرفین بدن می باشد و بدنبال آن آرامش بیمار کاهش و استرس او بیشتر خواهد شد. خود روند بد خوابی (خواب در روز) نیز موجب کاهش سطح ملاتونین می شود چرا که هورمون خواب یا ملاتونین با صبح شدن یا طلوع خورشید کاهش می یابد. بهم خوردن بالانس کورتیزول نیز در اول صبح رخ می دهد، چرا که هورمون کورتیزول از شش صبح رو به افزایش می گذارد که متأسفانه بیمار در آن ساعت خواب است. پس در اینجا مناسب است که یک نکته مهم در مورد بهداشت خواب را به بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک توصیه نماییم و آن زود خوابیدن و زود بیدار شدن یا سحر خیزیت که بر ریلیز یا رهایش نوروهورمون های مغزی بویژه

منابع

1. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Na Rev Neurosci*. 2007; 8: 171-181.
2. Neil R. Carlson. Foundations of Physiological Psychology. Translator: M. Peghan, Chapter 8: Waking and sleeping . Fourth edition. Tehran: Ghazal, 1381, p 231.
3. Blask DE, Wilson ST, Zalatan F. Physiological melatonin inhibition of human breast cancer cell growth in vitro: evidence for a glutathione-mediated pathway. *J Cancer Res* 1997; 57(10): 1909-14.
4. Kakizaki M1, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N , et al. Nakaya. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki cohort study. *Br J Cancer* 2008; 99(9): 1502-1505.
5. Lehrer S, Green S, Ramanathan L, Rosenzweig KE. Insufficient sleep associated with increased breast cancer mortality *Sleep Med* 2013; 14(5):469.
6. Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Garzón M. Functional anatomy of the sleep-wakefulness cycle: wakefulness. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2011; 208: 1-128.
7. Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Endert E, Buijs RM, Fliers E. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349(1): 20-9.
8. Bittman EL, Doherty L, Huang LY, Paroskie A. Period gene expression in mouse endocrine tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(3): R561-R569.
9. Chung S, Son Gh, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implication. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(5): 581-591.
10. Cho K, Ennaceur A, Cole JC, Suh CK. Chronic jet lag produces cognitive deficits. *J Neurosci* 2000; 20(6): RC661-5.
11. Oishi K, Amagai N, Shirai H, Kadota K, Ohkura N, Ishida N. Genome-wide expression analysis reveals 100 adrenal gland-dependent circadian genes in the mouse liver. *DNA Res* 2005; 12(3): 191-202.
12. Kiessling S, Eichele G, Oster H. Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization in a mouse model of jet lag. *J Clin Invest* 2010; 120(7): 2600-09.
13. Hellman L, Nakada F, Curti J, Weitzman ED, Kream J, Roffwarg H, et al. Cortisol is secreted episodically by normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30(4): 411-22.
14. Gallagher TG, Yoshida K, Roffwarg HD, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L. ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36(6): 1058-68.
15. Chrousos GP. The hypothalamic- pituitary- adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332(20): 1351- 62.
16. Het S, Ramlow G, Wolf OT. A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(8):771-84.
17. Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2010; 1(3): 129-38.
18. Federenko I, Wüst S, Hellhammer DH, Dechoux R, Kumsta R, Kirschbaum C. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(2):174-84.

19. Williams E, Magid K, Steptoe A. The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(2):139-48.
20. Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 2009; 72(1): 67-73.
21. Berridge CW, Isaac so, Espana RA. Additive wake-promoting actions of medial basal forebrain noradrenergic alpha-and beta-receptor stimulation. *Behav neurosci* 2003; 117(2):350-9.
22. Prata Lima MF, Baracat EC, Simões MJ. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(7): 987-95.
23. Valkenburg O, Uitterlinden AG, Themmen AP, de Jong FH, Hofman A, Fauser BC, et al. Genetic polymorphisms of the glucocorticoid receptor may affect the phenotype of women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2011; 26(10):2902-11.
24. Zangeneh FZ, Mohammadi A, Ejtemaeimehr Sh, Naghizadeh MM, Aminee F. The role of opioid system and its interaction with sympathetic nervous system in the processing of polycystic ovary syndrome modeling in rat. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(4):885-892.
25. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(2):CD007506.
26. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greere IA, Sattar N. ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo- controlled trial. *J Clinical Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 569-74.
27. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftoline F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57(5): 1320-9.
28. Lobo RA, Kletzky Oa, Campeau JD, Dizerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with polycystic ovary system. *Fertil Steril* 1981; 39(5):674-8.
29. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2003; 19(1): 41 -7.
30. Bazaz Sh, Eissa M. Human updates, communication quality of sleep, quality of life, with some blood parameters in patients on maintenance dialysis therapy. *Journal of Medical Sciences*, Winter 1386, 9 (4): 74-67.
31. Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
32. Maquet P. Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behav Brain Res* 1995; 69 (1-2): 75-83.
33. Steiger A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med Rev* 2002; 6(2): 125-138.
34. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(2): 143-80.
35. Dimitrov S, Lange T, Benedict C, Nowell MA, Jones SA, Scheller J, et al. Sleep enhances IL-6 trans-signaling in humans. *FASEB J* 2006; 20 (12): 2174-76.
36. Caraty A, Grino M, Locatelli A, Guillaume V, Boudouresque F, Conte-Devoix B, et al. Insulin-induced hypoglycemia stimulate corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin secretion into hypophyseal portal blood of conscious, unrestrained rams. *J Clin Invest* 1990; 85(6):1716-21.
37. Pasquali R, Gambineri A. Cortisol and the Polycystic Ovary Syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012; 7: 555-566.
38. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 2002; 51(6 Suppl 1): 5-10.
39. Dahlgrene E, Janson PO, Jahansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variable in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994; 61(3):455-60.
40. Milutinović DV, Macut D, Božić I, Nestorov J, Damjanović S, Matic G. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hypersensitivity and glucocorticoid receptor expression and function in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(10):636-43.
41. Sverrisdottir YB, Mogrent T, Kataoka J, Janson PO, Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth?. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(3):E576-81.
42. Zangeneh FZ, Mohammadi A, Ejtemaeimehr Sh, Naghizadeh MM, Aminee F. The role of opioid system and its interaction with sympathetic nervous system in the processing of polycystic ovary syndrome modeling in rat. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(4):885-892.
43. Zafari Zangeneh F, Naghizadeh MM, Abedinia N, Haghollahi F, Hezarehei D. Psychological Signs in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Family and Reproductive Health* 2012; 6(4):145-51.