

نقش نانومیسل خوراکی کورکومین بر تخفیف شدت اختلالات قاعدگی، افسردگی و اضطراب زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

فاطمه زارع بیدگی^۱، دکتر شهلا چایچیان^۲، دکتر سپیده اربابی بیدگی^{۳*}

۱. دکتری حرفه‌ای داروسازی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.
۲. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.
۳. استاد گروه سم‌شناسی داروشناسی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۰۷

خلاصه

مقدمه: با توجه به شیوع فزاینده سندرم تخمدان پلی کیستیک در زنان جوان و عوارض رژیم‌های دارویی موجود، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی و بالینی کپسول خوراکی نانوکورکومین با رویکرد به بهبود کیفیت زندگی زنان انجام شد.

روش کار: این مطالعه مداخله‌ای مقطعی برچسب باز از فروردین ماه سال ۱۳۹۷ الی شهریور ماه سال ۱۳۹۸ بر روی ۲۰ نفر از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در تهران انجام شد. افراد ۸۰ میلی گرم کپسول نانوکورکومین را به صورت یک روز در میان به مدت ۹۰ روز دریافت کردند. شاخص‌های کمی استرس اکسیداتیو مشتمل بر سطح سرمی مالون دی آلدئید، کاتالاز و سوپر اکساید دسموتاز در شروع و پایان مطالعه و شاخص‌های کیفیت زندگی بیماران به صورت ماهیانه بررسی گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون‌های تی زوجی و یو من ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین باعث بهبود برخی از علائم بالینی از جمله شدت درد دوران قاعدگی ($p=۰/۰۰۳$)، اضطراب و افسردگی ($p=۰/۰۰۷$) و هیپرسوتیسم ($p<۰/۰۰۰۱$) گردید، اما بین مصرف نانوکورکومین و کاهش سطح خونی شاخص‌های استرس اکسیداتیو و سایر شاخص‌های مرتبط با کیفیت زندگی بیماران با دوز ۸۰ میلی گرم یک روز در میان و به مدت سه ماه ارتباط معناداری مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: اگرچه مصرف داروی نانوکورکومین باعث بهبود برخی علائم بالینی بیماری تخمدان پلی کیستیک شد و چشم‌انداز جدیدی برای مطالعات آتی گشود، ولی با رژیم درمانی فعلی، تأثیر آنتی‌اکسیدانی مشاهده نشد. با توجه به حجم کم نمونه و محدودیت زمانی در این مطالعه پایلوت، تکرار یافته‌ها در مطالعات وسیع‌تر و طولانی‌تر ضرورت دارد.

کلمات کلیدی: اکسیداتیو استرس، سندرم تخمدان پلی کیستیک، کورکومین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سپیده اربابی بیدگی؛ دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۰۳۴۷۰؛ پست الکترونیک:

arbabi@iaups.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک^۱ (PCOs)، یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز زنان در سن باروری است که میزان شیوع آن حدود ۲۰-۶٪ تخمین زده شده است. این سندرم به‌عنوان یکی از علت‌های شایع و اصلی در بروز اختلال در سیکل تخمک‌گذاری و قاعدگی، ناباروری، هایپرآندروژنیسم و مشکلات متابولیک زنان شناخته شده است (۱). تحقیقات نشان داده است کیفیت زندگی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک در مقایسه با افراد سالم و حتی در مقایسه با مبتلایان به دیگر بیماری‌های زنان، پایین‌تر است (۲). هرچند به‌نظر می‌رسد نقش عوامل بیوشیمیایی و متابولیک و همچنین مشکلات جسمانی نظیر بی‌نظمی و درد در دوران قاعدگی، هیرسوتیسم، آکنه و ریزش مو در افت کیفیت زندگی مبتلایان به این سندرم نقش داشته باشند، اما بدون شک اختلالات دیگری نیز، نظیر چاقی و اضافه وزن از مهم‌ترین عوارض این بیماری هستند که عامل مضاعف دیگری جهت بروز بسیاری از اختلالات مرتبط با این سندرم، از جمله سندرم متابولیک، اختلال در پروفایل چربی (افزایش LDL، کلسترول و تری‌گلیسیرید و کاهش HDL)، افزایش مقاومت به انسولین، افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی، ناباروری، سرطان آندومتر و کاهش سلامت روانی بیماران مانند افسردگی و اضطراب به‌شمار می‌روند که هر یک به‌تنهایی می‌تواند افت شدید کیفیت زندگی و سلامت جسمانی و روانی زنان مبتلا را موجب گردد (۳).

معیارهای تشخیصی متفاوتی برای PCOs وجود دارد، ولی در حال حاضر معیار روتردام کاربرد بیشتری در تشخیص آن دارد که با توجه به این معیار، داشتن دو مورد از سه مورد زیر می‌تواند به تشخیص PCOs کمک کند. این موارد شامل: ۱- الیگومنوره یا آمنوره ۲- نشانه‌های بالینی یا بیوشیمیایی هایپرآندروژنیسم و ۳- شواهد سونوگرافی دال بر تخمدان پلی کیستیک می‌باشند (۴). اگرچه پاتوفیزیولوژی این بیماری هنوز به‌درستی مشخص نشده است، ولی چندین عامل به‌تنهایی و یا در کنار هم می‌توانند به‌عنوان عوامل

اصلی بروز این بیماری در نظر گرفته شوند که از جمله آن می‌توان به افزایش ریلیز گنادوتروپین‌ها، افزایش ریلیز هورمون‌های آندروژنیک، مقاومت به انسولین، فاکتورهای ژنتیکی و همچنین استرس اکسیداتیو اشاره کرد (۵). استرس اکسیداتیو از دو دهه گذشته مورد توجه سم‌شناسان به‌عنوان یکی از عوامل اتیولوژیک بیماری‌های مزمن قرار گرفته است و رابطه آن در سطح پیش‌بالینی با طیفی از بیماری‌های مزمن مانند دیابت، اختلالات کاردیوواسکولار، سرطان و سندرم تخمدان پلی کیستیک در منابع ذکر شده است (۶).

از مهم‌ترین درمان‌های غیردارویی این بیماری، کاهش وزن، تغییر در رژیم غذایی و ورزش است که می‌تواند در کنار یکدیگر شانس تخمک‌گذاری را افزایش داده و خطر ابتلاء به سندرم متابولیک را کاهش دهند (۴). درمان دارویی خط اول این بیماری نیز عمدتاً داروهای ضدبارداری خوراکی هستند که جهت برطرف کردن برخی علائم بالینی از جمله بی‌نظمی در قاعدگی و القاء تخمک‌گذاری مؤثر هستند، اما به‌عنوان درمان قطعی بیماری مؤثر نبوده و بر روی برخی علائم کیفیت زندگی از جمله درد، آکنه، هیرسوتیسم و ... تأثیر چندانی ندارد؛ ضمن اینکه بعد از قطع دارو، امکان عود مجدد علائم وجود دارد و تجویز داروهای ضدبارداری خوراکی می‌تواند خطر بروز اختلال در پروفایل چربی، بیماری قلبی-عروقی، اختلالات ترومبولیتیک و افزایش مقاومت به انسولین را باعث شود (۲). متفورمین یکی دیگر از درمان‌های دارویی این بیماری است که در مصارف طولانی‌مدت با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز ضمن بهبود روند تخمک‌گذاری، میزان بروز اختلالات قاعدگی را می‌تواند تا ۵۰٪ کاهش دهد (۷)، اما طبق مطالعات انجام شده، تجویز متفورمین به‌تنهایی نسبت به رژیم همزمان با کلومیفن سترات، در بهبود سیکل تخمک‌گذاری و تولد نوزاد زنده مزیت قابل توجهی ندارد (۸). داروهای تیازولیدونی هم از نظر اثربخشی نسبت به متفورمین مزایا و معایب خودشان را دارند و علی‌رغم کمک به اصلاح سیکل‌های نامنظم قاعدگی و فقدان تخمک‌گذاری، به‌دلیل عوارض جانبی کمتر مورد توجه هستند (۹). بنابراین و به‌طورکلی داروهای فعلی مورد

¹ Poly Cystic Ovarian Syndrome

روش کار

این مطالعه مداخله‌ای مقطعی برچسب باز از فروردین ماه سال ۱۳۹۷ الی شهریور ماه سال ۱۳۹۸ بر روی ۱۹ نفر از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در تهران انجام شد. اطلاعات این بیماران در آرشیو مرکز تحقیقات روش‌های کم‌تهاجمی بیمارستان پارس تهران و دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی موجود بود. نحوه انتخاب بیماران با نظر پزشک متخصص زنان، زایمان و نازایی و با در نظر گرفتن شرایط ورود و خروج مطالعه صورت پذیرفت و در نهایت از میان ۲۰ بیماری که شرایط ورود به این مطالعه را داشتند، ۱۹ نفر مطالعه را به پایان رسانده و تنها یک نفر به دلیل بروز بارداری الزاماً از مطالعه خارج گردید. با توجه به تازگی موضوع، محدودیت دسترسی به بیماران و محدودیت بودجه مطالعه، حجم نمونه از طریق مراجعین در دسترس و داوطلب شرکت در این مطالعه در بازه زمانی محدود تعیین شد.

در این مطالعه پایلوت بر اساس میزان دسترسی به نمونه و محدودیت بودجه مطالعه، افراد واجد شرایط ورود به مطالعه با استفاده از روش نمونه‌گیری آسان از میان بیماران مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات روش‌های کم‌تهاجمی بیمارستان پارس و دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی از فروردین ماه ۱۳۹۷ الی فروردین ماه ۱۳۹۸ انتخاب گردیدند.

جهت تشخیص بیماری، پس از معاینات بالینی توسط متخصصین، تمام بیماران بر اساس معیار تشخیصی روتردام یعنی داشتن دو مورد از علائم: وجود الیگومنوره یا آمنوره، وجود نشانه‌های بالینی یا بیوشیمیایی هایپرآندروژنیسم، و وجود شواهد سونوگرافی مبتنی بر تشخیص تخمدان پلی کیستیک، مورد تشخیص قطعی قرار گرفتند.

اگرچه شرایطی نظیر مقاومت به انسولین و چاقی نیز در این بیماری شناخته می‌شوند، ولی این گروه از علائم در دستورالعمل تشخیص بیماری قرار نمی‌گیرد و بیماران این تحقیق نیز عمدتاً در محدوده وزن طبیعی قرار داشتند. علاوه بر این وجود هریک از علائم دیگر نظیر بیماری‌های تیروئیدی، هایپرپلازی آدرنال ارثی،

استفاده برای درمان بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک اثرات محدود در بهبودی بیماران داشته و هرکدام ضمن ایجاد عوارض جانبی متعدد، تأثیر محدودی بر کیفیت زندگی بیماران دارند (۱۰).

کورکومین، ماده مؤثره ریزوم گیاه زردچوبه با نام علمی *Curcuma Longa* و با ساختار شیمیایی دی فرولوئیل متان است که جزء خانواده زنجبیل محسوب می‌شود. سمیت ذاتی این ترکیب کم بوده و دامنه وسیعی از فعالیت‌های فارماکولوژیک شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی و خواص ضدسرطانی را از خود نشان می‌دهد (۱۱). با این وجود محدودیت عمده مصرف کورکومین حلالیت پایین، فراهم زیستی کم، ناپایداری و متابولیسم سریع آن است که طی سالیان اخیر یک رویکرد نویدبخش برای حل این مشکل، استفاده از نانوحامل‌های دارویی کورکومین بوده است. با توجه به ماهیت لیپوفیل کورکومین، در سیستم نانومیسل، تمام کورکومین در بخش هیدروفوب این نانومیسل‌های کورکومین محبوس می‌شود (۱۲).

با توجه به اینکه در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی کیستیک، نقش استرس اکسیداتیو به اثبات رسیده است، با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی پیشنهادی برای کورکومین و با توجه به اثربخشی کورکومین بر سندرم تخمدان پلی کیستیک القاء شده توسط لتریوزول در مدل موش صحرایی، فرضیه اصلی این مطالعه اثربخشی نانوکورکومین در کنترل علائم بالینی و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به این سندرم با مکانیسم مهار اکسیداتیو استرس بوده است (۱۳-۱۵). در این راستا دلیل اصلی بهره بردن از نانوکورکومین نیز افزایش فراهمی زیستی کورکومین، بالا بردن اثرات مهاری آن به صورت نانوفرمولاسیون بوده است. با این مقدمه، مطالعه حاضر با هدف اولیه تعیین اثرات کپسول خوراکی نانوکورکومین به عنوان درمان کمکی در کنترل علائم بالینی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک برای نخستین بار و تعیین اثرات آنتی‌اکسیدانی این دارو و تأثیر احتمالی آن بر کیفیت زندگی بیماران با استفاده از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

هایپرپرولاکتینمی و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن که علائم مشابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارند، باید افتراق داده شوند و بیمار در صورت ابتلاء به آنها از مطالعه حذف شود که در این مطالعه این چارچوب در نظر گرفته شد. برای تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ارزیابی هورمون‌ها در فاز پیش از تخمک‌گذاری انجام شده بود و سوابق مربوطه در پرونده ایشان موجود بود، اما معیار انتخاب بیماران در این مطالعه صرفاً معیار تشخیصی روتردام بود.

از تمام بیماران وارد شده به این مطالعه خواسته شد تا پرسشنامه استاندارد مبتنی بر اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، شاخص توده بدنی، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات، گروه خونی، سابقه ابتلاء به بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه مصرف داروها، سابقه آلرژی، سابقه بارداری و شیردهی، تاریخ اولین روز آخرین قاعدگی و سؤالات مربوط به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را پاسخ دهند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن کمتر از ۳۵ سال، معاینه بالینی و تشخیص قطعی پزشک مبتنی بر معیار روتردام، تعهد و الزام بر ادامه درمان متعارف تجویز شده پزشک، تکمیل فرم رضایت‌نامه اخلاقی آگاهانه، عدم وجود هرگونه اختلالات صفراوی، عدم مصرف داروهای ضدانعقاد، عدم وجود اختلالات گوارش و کبد، عدم وجود بیماری‌های تیروئیدی، عدم وجود هایپرپلازی آدرنال ارثی و عدم وجود هایپرپرولاکتینمی و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن که علائم مشابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارند، بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم رضایت آگاهانه بیمار جهت شرکت در مطالعه، سابقه ابتلاء به اختلالات انعقادی و درمان با داروهای آنتی‌کواگولانت، وجود سابقه زخم‌های گوارشی، بروز هرگونه پاسخ آلرژیک به نانوکورکومین و بروز علائم یائسگی بود.

از نظر ملاحظات اخلاقی، این مطالعه کارآزمایی بالینی در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی با کد اخلاق IR.IAU.PS.REC.1396.156 مورد تأیید قرار گرفت.

در این مطالعه نانومیسسل کورکومین با اسم تجاری سیناکورکومین به صورت کپسول‌های ۸۰ میلی‌گرمی از شرکت ایرانی اکسیر نانو سینا خریداری شد. بر مبنای ادعای شرکت سازنده، با توجه به ماهیت لیپوفیل کورکومین، جذب خوراکی کورکومین در فرم‌های معمول خوراکی (پودر، کپسول و قرص) بسیار پایین است، ولی در فرآورده سیناکورکومین، تمام کورکومین در بخش هیدروفوبیک نانومیسسل‌های کورکومین محبوس می‌باشد. این نانومیسسل‌های کروی شکل، اندازه ذره‌ای حدود ۱۰ نانومتر دارند و باعث افزایش حلالیت کورکومین در آب می‌شوند که پس از مصرف خوراکی، کپسول‌های سافت ژل حاوی نانومیسسل‌های کورکومین در کمتر از ۱۵ دقیقه در محیط اسیدی معده باز و پخش می‌شوند. این نانومیسسل‌ها در محیط اسیدی معده حداقل ۶ ساعت پایدارند و به صورت دست نخورده به روده کوچک می‌رسند. نانومیسسل‌ها پس از رسیدن به روده کوچک، موجب تسهیل انتقال کورکومین از لایه آبی که در سطح سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای وجود دارد و به‌عنوان سدی در برابر جذب ترکیبات محلول در چربی می‌باشد، عمل نموده و باعث افزایش جذب کورکومین از راه خوراکی می‌شوند.

از تمام بیماران داوطلب شرکت در این مطالعه، پیش از شروع درمان و در وضعیت ناشتا، ۱۰ سی‌سی خون جهت اندازه‌گیری بیومارکرهای استرس اکسیداتیو اخذ گردید. پس از جداسازی سرم بیماران با دستگاه سانتریفیوژ با دور ۲۵۰۰ گرم به مدت ۱۰ دقیقه، نمونه‌های سرم در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد در آزمایشگاه تخصصی سم‌شناسی سم‌آزمای بهار نگهداری شد. پس از پایان ۳ ماه درمان، مجدداً از تمامی افراد با شرایط ذکر شده که درمان را با موفقیت به پایان رسانده بودند، خون‌گیری انجام شد.

جهت اندازه‌گیری شاخص آنزیمی اکسیداتیو استرس شامل: مالون دی‌آلدهید، کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز از کیت‌های ساخت شرکت Zell Bio(Germany) کشور آلمان استفاده شد و با روش فتومتریک و در طول موج به ترتیب: مالون دی‌آلدهید (۵۳۵ نانومتر)،

به منظور پایش دقیق عوارض جانبی احتمالی این دارو، از فرم زرد مصوب کمیته کشوری ثبت عوارض جانبی داروها استفاده شد و پایش هفتگی عوارض جانبی دارو در بیماران صورت گرفت.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون‌های تی زوجی و یومن‌ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $23/42 \pm 3/23$ سال با محدوده سنی ۱۹-۳۱ سال و میانگین شاخص توده بدنی بیماران $25/13 \pm 4/77$ کیلوگرم بر مترمربع با دامنه تغییرات ۱۵/۳۵-۴۸/۱۸ بود. اکثر بیماران یعنی ۱۴ نفر (۷۳/۷٪) مجرد و ۱۷ نفر (۸۹/۵٪) دارای سطح تحصیلات کارشناسی به بالا بودند (جدول ۱).

کاتالاز (۴۰۵ نانومتر) و سوپراکسید دسموتاز (۴۲۰ نانومتر) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

با رعایت ضوابط ورود و خروج، با تمامی داوطلبین مصاحبه کامل پیش از شروع مطالعه صورت گرفت و وضعیت دموگرافیک و کیفیت زندگی ایشان پیش از شروع مصرف کپسول نانوکورکومین ۸۰ میلی‌گرمی به صورت مصرف یک روز در میان ثبت گردید. پرسشنامه کیفیت زندگی بیماران به صورت ماهیانه و پرسشنامه ثبت عوارض جانبی دارو به صورت هفتگی تکمیل گردید. در فرآیند تکمیل پرسشنامه‌های کیفیت زندگی توسط شرکت‌کنندگان، تغییرات جزء به جزء کیفیت زندگی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. وضعیت شاخص‌های اکسیداتیو استرس شامل: سه آنزیم اصلی مالون دی‌آلدهید، سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز با استفاده از نمونه‌های سرم بیماران قبل از تجویز و پس از دوره ۳ ماهه مصرف نانوکورکومین مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

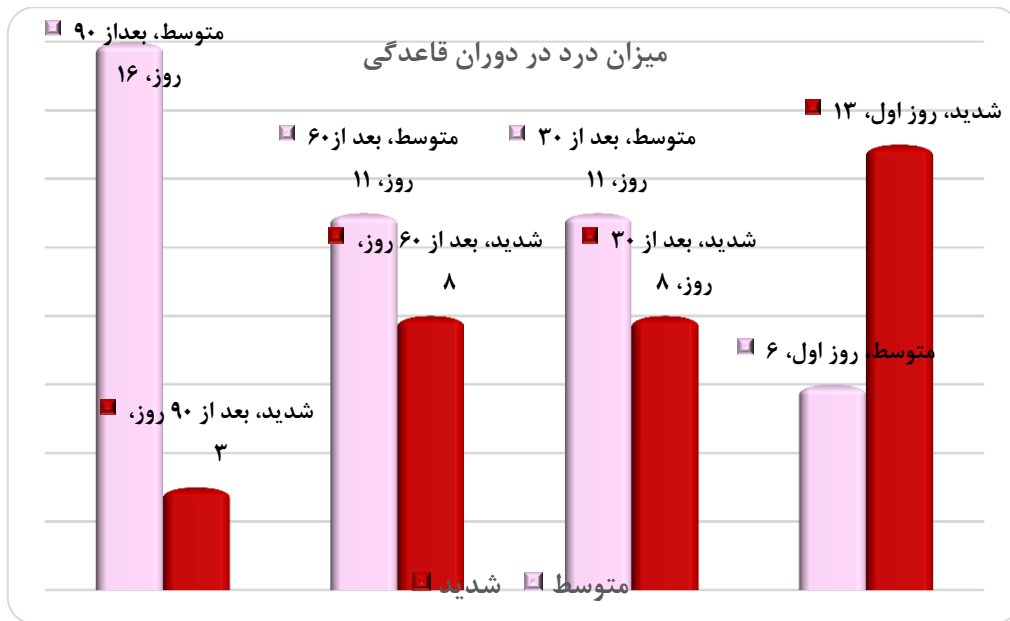
جدول ۱- تغییرات ایجاد شده درجه‌بندی درد دوران قاعدگی در روند درمان سه ماهه با نانوکورکومین

درجه‌بندی درد	میانگین \pm انحراف معیار	سطح معنی‌داری*
مقایسه روز اول با یک ماه بعد	درد صفر	$5/11 \pm 2/21$
	درد ۱	$3/61 \pm 2/45$
مقایسه روز اول با دومه بعد	درد صفر	$5/11 \pm 2/30$
	درد ۲	$2/87 \pm 2/33$
مقایسه ماه اول با سه ماه بعد	درد صفر	$5/11 \pm 2/21$
	درد ۳	$2/55 \pm 1/85$

*آزمون تی دانشجویی

(۴۲/۱٪) و بعد از گذشت ۳ ماه از مصرف دارو به ۳ نفر (۱۵/۷٪) تقلیل یافت. درجه‌بندی میزان درد در دوران قاعدگی مطابق جدول ۱ نشان می‌دهد که علاوه بر کاهش تعداد بیماران دچار دردهای قاعدگی در ماه سوم، شدت درد بیماران نیز نسبت به نقطه شروع مطالعه کاهش معنی‌داری پیدا کرد.

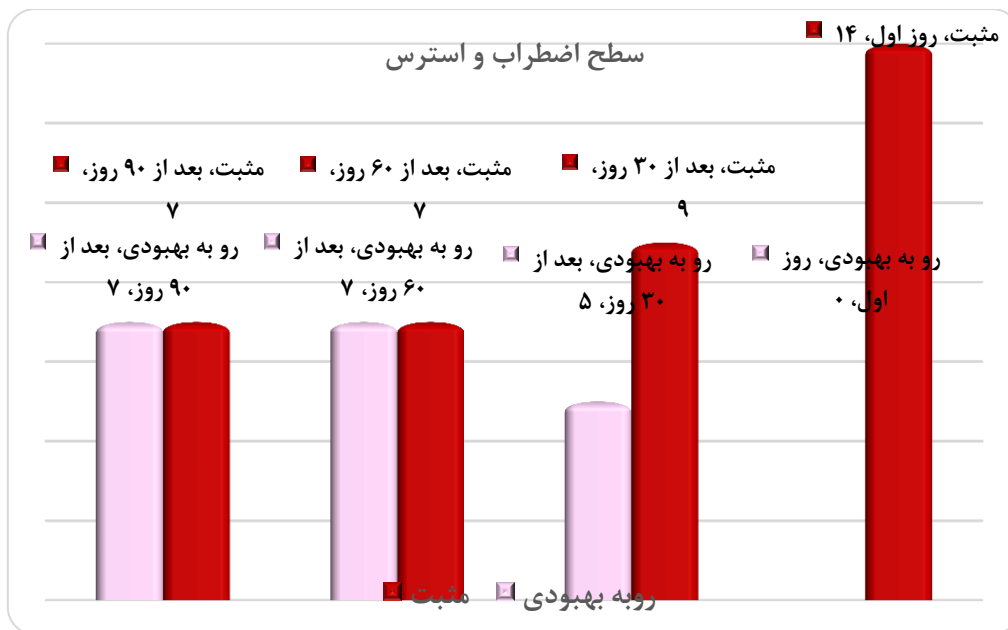
بر اساس نتایج نمودار ۱، مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین در پایان سه ماه مصرف و بر اساس ادعای بیماران باعث کاهش معنی‌دار دردهای دوران قاعدگی بیماران نسبت به زمان قبل از آن شد ($p=0/003$). پیش از شروع مطالعه، ۱۳ نفر (۶۸/۴٪) از بیماران، تجربه دردهای شدید هنگام قاعدگی را داشتند که این تعداد پس از گذشت ۲ ماه از مصرف کپسول نانوکورکومین به ۸ نفر



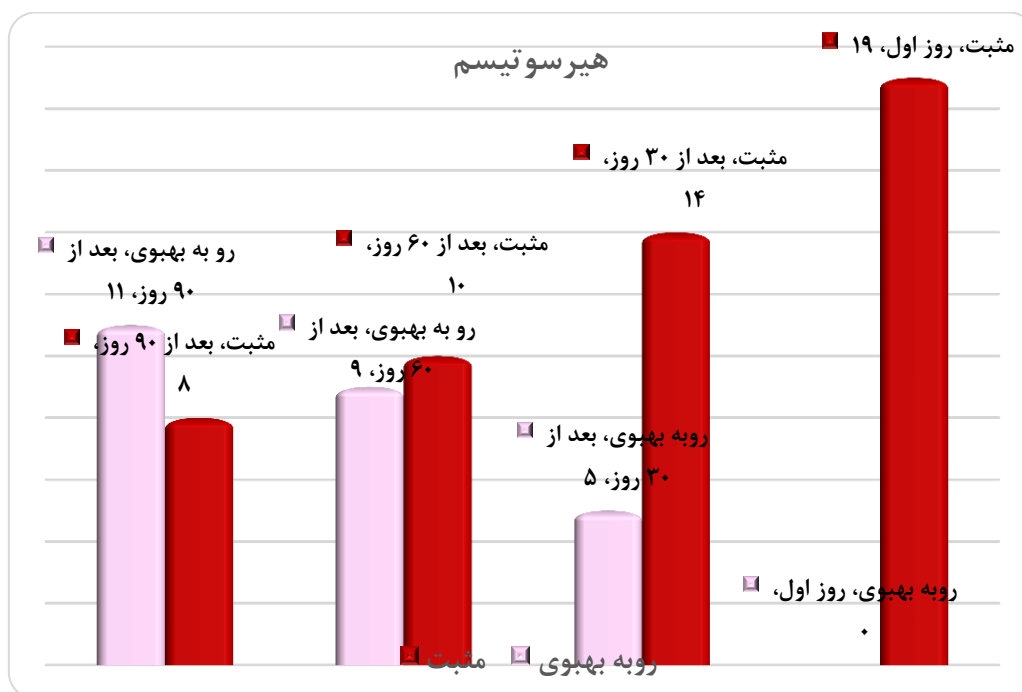
نمودار ۱- تأثیر مصرف نانوکورکومین بر میزان دردهای قاعدگی

پس از مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین، تغییر معناداری در کاهش میزان رشد موهای زائد و ابتلاء به هیرسوتیسم مشاهده شد ($p < 0.0001$)؛ به طوری که در ابتدای مطالعه ۱۹ نفر (۱۰۰٪) از بیماران دچار عارضه هیرسوتیسم بودند که این تعداد در پایان مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین به ۸ نفر (۴۲/۱٪) تقلیل یافت (نمودار ۳).

مصرف نانوکورکومین پس از ۳ ماه باعث کاهش معنی دار شیوع افسردگی و اضطراب گردید ($p = 0.007$). در ابتدای مطالعه ۱۴ نفر (۷۳/۶٪) از بیماران به ادعای خودشان دچار افسردگی و اضطراب بودند که در پایان مطالعه و مجدداً مطابق ادعای مجدد خود بیماران، این تعداد به ۷ نفر (۳۶/۸٪) تقلیل یافت (نمودار ۲).



نمودار ۲- تأثیر مصرف نانوکورکومین در میزان افسردگی و اضطراب



نمودار ۳- تأثیر مصرف نانوکورکومین بر هیرسوتیسم

از ۳۵ روز) به عنوان شایع ترین وضعیت تا پایان ماه سوم باقی ماند. در طول مصرف و بعد از دوران ۳ ماهه مصرف نانوکورکومین، اختلاف معناداری در بی نظمی سیکل های قاعدگی بیماران در بیمارانی که از این مشکل رنج می بردند، ایجاد نشد ($p=0/1$) و سیکل های قاعدگی بعد از پایان ۳ ماه در این افراد به شکل قبل

مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین در تعداد روزهای خونریزی قاعدگی تغییری ایجاد نکرد ($p=0/997$) و خونریزی ۵-۷ روزه بیماران در تمام دوره درمان با نانوکورکومین به شیوه قبلی ادامه پیدا کرد. همچنین با مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین، تغییر معنی داری در فواصل سیکل های قاعدگی مشاهده نشد ($p=0/427$) و فواصل بین سیکل های قاعدگی (به صورت فواصل کمتر

باقی ماند. همچنین با مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین، اختلاف معناداری در میزان خونریزی در دوران قاعدگی ایجاد نشد ($p=0/529$) و افرادی که از خونریزی‌های شدید قاعدگی رنج می‌بردند، عملاً همین وضعیت را تا پایان دوره ۳ ماهه درمان تجربه کردند. از نظر ریزش مو نیز مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین تأثیری در میزان ریزش مو در بیمارانی که از این مشکل رنج می‌بردند، نداشت و اختلاف معناداری بین آنها مشاهده نشد ($p=0/639$)، بنابراین تا پایان ۳ ماه مصرف، ریزش مو عملاً کم یا زیاد نگردید و در نهایت مصرف ۳ ماهه نانوکورکومین تأثیری در شیوع آکنه در بیمارانی که از این مشکل رنج می‌بردند، نداشت و اختلاف معناداری

در این تظاهرات پوستی بیماران مشاهده نشد ($p=0/398$).

سرم بیماران با استفاده از کیت اندازه‌گیری سطح سرمی به روش فتومتریک مورد بررسی قرار گرفت و مقادیر سطح سرمی آنزیم‌های اکسیداتیو استرس قبل و بعد از استفاده نانوکورکومین مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. با توجه به نتایج آزمون تی زوجی در جدول ۲، در پایان ماه سوم، سطح سرمی هیچ‌یک از آنزیم‌های استرس اکسیداتیو یعنی مالون دی آلدئید، سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز در بیماران نسبت به وضعیت قبل از مصرف تغییر معناداری با توجه به شاخص‌های آماری نشان نداد ($p>0/05$).

جدول ۲- تأثیر مصرف نانوکورکومین بر میانگین شاخص‌های استرس اکسیداتیو

شاخص‌های استرس اکسیداتیو	شروع مطالعه (روز صفر)	پایان مطالعه (روز ۹۰)	سطح معنی‌داری*
مالون دی‌آلدئید (واحد/ میلی‌لیتر)	۲۱/۱۱±۵/۳۷	۲۱/۹۶±۴/۷۴	۰/۵۷۳
سوپراکسید دیسموتاز (واحد/ میلی‌لیتر)	۱۴/۶۸±۶/۶۷	۱۴/۶۳±۴/۶۲	۰/۹۷۳
کاتالاز (واحد/ میلی‌لیتر)	۶/۸۴±۴/۹۳	۶/۰۳±۲/۱۵	۰/۴۵۷

* آزمون تی دانشجویی

بحث

مطابق اهداف تعیین شده در این مطالعه ۳ ماهه، مصرف خوراکی نانوکورکومین علی‌رغم عدم ایجاد اثرات آنتی‌اکسیدانی و عدم ایجاد هرگونه تغییر در سطح سرمی شاخص‌های اکسیداتیو استرس، توانست بر روی کاهش برخی جنبه‌های کیفیت زندگی زنان از جمله شدت و شیوع دردهای قاعدگی، میزان احساس اضطراب و افسردگی و عارضه پرمویی ناشی از بیماری، تأثیر معنی‌داری ایجاد کند. اگرچه مصرف خوراکی نانوکورکومین با این رژیم درمانی عملاً بر روی تعدادی از شاخص‌های نامطلوب بیماری از جمله شدت خونریزی قاعدگی، نامنظمی سیکل‌ها، ریزش مو و آکنه از جهت آماری بی‌تأثیر بود، اما آنچه به روشنی از این مطالعه قابل تحلیل است، تأکید واضح بر عدم ارتباط بین شاخص‌های اکسیداتیو استرس و نشانه‌های بالینی بیماری است که تاکنون در هیچ‌یک از متون علمی بررسی نشده است. اگرچه به دلیل محدودیت حجم نمونه و کوتاه بودن دوره درمان، ضرورت بازنگری

جنبه‌های مثبت و منفی این درمان کمکی در مطالعات طولانی‌تر در جمعیت‌های بزرگ‌تر ضرورت دارد، اما بی‌ضرری مصرف این دارو، عدم بروز عوارض جانبی و تأثیرات ارزشمند درمانی آن در کنترل برخی جنبه‌های مهم کیفیت زندگی بیماران می‌تواند یک امکان جدید جهت بهبود کیفیت زندگی زنان مبتلا به دیسمنوره، اضطراب و افسردگی و پرمویی را مطرح نماید.

کورکومین یک فرآورده طبیعی با ساختار دی‌فنولیک است که در حال حاضر در طب مکمل سرطان و اختلالات ناشی از طیف وسیعی از عوامل زیست‌محیطی و مواد سمی ارزش‌های ویژه پیشگیرانه و درمانی خود را به اثبات رسانده است (۱۶، ۱۷). اما حلالیت در آب ضعیف، متابولیسم سریع، فراهمی زیستی محدود، تخریب سریع ماده در pH فیزیولوژیک بدن و سایز بزرگ ذرات، عملاً در توزیع بافتی این ترکیب و اثرات درمانی آن محدودیت ایجاد می‌کند که با فناوری نانو تلاش در جهت رفع این مشکل به عمل آمده است. اگرچه طبق مطالعات اخیر، سایر اشکال نانویی این دارو

استرس از جمله SOD، CAT، GSH، GPx، GR، Nrf2 اذعان داشته‌اند و این ادعا در خصوص نقش کورکومین به‌عنوان یک جاذب رادیکال‌های آزاد به‌واسطه وجود ساختار فنولیک و بر خورداری از گروه‌های متوکسی و بتا دی‌کتون همواره مطرح بوده است، اما این ادعا صرفاً در مطالعات پیش‌بالینی و تنها بر اساس شواهد بافتی مطرح گردیده‌اند (۱۱)، لذا این مطالعه، اولین مطالعه بالینی در خصوص تأثیر کورکومین بر بیومارکرهای اکسیداتیو استرس است که با کمال شگفتی تأثیری را در تغییر سطح سرمی این واسطه‌ها نشان نداد، اما با توجه به استدلال‌های گذشته مبنی بر قابلیت تجمع بافتی نانوکورکومین در تخمدان و در صورت دسترسی به بافت تخمدان، شاید اثرات آنتی‌اکسیدانی بافتی می‌توانست قابل حصول باشد، اما به‌دلیل وجود محدودیت‌های اخلاقی در مطالعه حاضر، عدم امکان بیوپسی تخمدان و همچنین محدودیت‌های مالی و عدم اجازه تحمیل هزینه‌های سونوگرافی مجدد از تخمدان بیماران، صرفاً می‌توان در این خصوص به مطالعه حیوانی اخیر بسنده نمود که طی تجویز خوراکی کورکومین ضمن محو شدن کیست‌ها، کاهش قابل توجه ضخامت لایه تکا و افزایش لایه گرانولوزا مشاهده شده است، مضاف بر اینکه تعداد و قطر جسم زرد و فاکتورهای التهابی نیز در افراد تحت درمان در ایران کاهش داشته است که پیش‌بینی می‌شود با توجه به نتایج بالینی موجود، چنین یافته‌هایی در تعدادی از بیماران این مطالعه نیز می‌توانست قابل پیگیری باشد که به‌عنوان یکی از نقاط ضعف اصلی مطالعه حاضر است (۱۵، ۲۰). در مطالعه مدل موشی که در واقع پیش‌فرض اصلی مطالعه حاضر بود، کورکومین ضمن بهبود علائم بافتی، باعث کاهش سلول‌های نکروتیک و سطح سرمی واسطه‌های سرمی التهاب شده بود (۱۵). لذا با توجه به دستاوردهای اولیه این تحقیق از بعد تأثیرات بالینی، ایمنی و کارایی نسبی دارو، به‌نظر می‌رسد تکرار همین مطالعه در یک کارآزمایی بالینی تصادفی مورد شاهدی با دوزهای بیشتر و طول دوره درمان طولانی‌تر و با استفاده از مقایسه‌های مکرر سونوگرافی و شاخص‌های التهابی و هورمونی با رعایت

فراهمی زیستی متفاوتی نداشته‌اند و عملاً تفاوتی بین مصرف شکل نانو و غیرنانویی آن در توزیع بافتی گزارش نشده است، اما از بین اندام‌های مختلف بدن، توزیع بافتی متفاوت و متمایز نانوکورکومین در بافت تخمدان در مدل موش صحرایی به اثبات رسیده است که می‌تواند دلیل اصلی اثربخشی نانوکورکومین در بیماران داوطلب مطالعه حاضر باشد (۱۲).

در این مطالعه ارزش بالینی نانوکورکومین برای نخستین بار در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک صورت گرفت، اما نانوکورکومین در یک کارآزمایی بالینی اخیر در کشور ایران بر روی پروفایل چربی، گلیسمیک ایندکس، بهبود سطح انسولین سرمی و شاخص‌های متابولیسمی دیگر در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تأثیرات خوبی را نشان داد که مجموعه این اثرات با شاخص‌های ارزیابی شده در این مطالعه می‌توانند موضوع مناسبی جهت تحقیقات آینده با در نظر گرفتن طیف وسیع‌تری از متغیرها باشند (۱۸). علاوه بر این تأثیرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی پیشنهادی کورکومین در تخمدان پلی‌کیستیک از طریق مهار $TNF-\alpha$ ، IL-6 و CRP سرمی در مدل تجربی در موش صحرایی (۱۹) به اثبات رسیده است و منطقی است که همین شاخص‌های پاراکلینیکی به‌جای شاخص‌های پاراکلینیکی این مطالعه در تحقیقات آینده مورد بررسی در نمونه‌های بیماران تحت تجویز نانوکورکومین قرار گیرد، لذا با توجه به ورود این دارو در نظام دارویی کشور و نیاز اکید به دسترسی به شواهد بالینی مکفی در جهت منطقی‌تر نمودن درمان‌های مکمل با این دارو، این مطالعه پایلوت بر روی جمعیت کوچکی از داوطلبین توانست نشانه‌های مفیدی را برای تحقیقات بعدی ایجاد کند.

اگرچه در خصوص تأثیرات آنتی‌اکسیدانی کورکومین به‌عنوان یک ترکیب پیش‌تاز در پیشگیری و درمان بیماری‌های اکسیداتیو کبدی مقالات بسیاری منتشر گردیده است و این مقالات به تأثیرات آنتی‌اکسیدان قابل قبول این ماده در کاهش معنی‌دار پاسخ‌های سلولی و بافتی بر اساس تغییر بیومارکرهای اکسیداتیو

ضوابط اخلاقی به وضعیت مقایسه‌ای بهتر و عمیق‌تری در خصوص تأثیرات نانوکورکومین به‌عنوان درمان مکمل بیماری دست یافت.

بیش از یک دهه از پیشنهاد استفاده از طب مکمل جهت کنترل علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با تکیه بر طب چینی می‌گذرد (۲۱). یکی از انگیزه‌های اصلی روی آوردن به طب مکمل جهت بهبود علائم بالینی بیماران و ارتقاء کیفیت زندگی ایشان، وجود عوارض جانبی و تا حدی ناکارآمدی داروهای شیمیایی است. در واقع علی‌رغم اینکه داروهای ضدبارداری خوراکی در درازمدت می‌توانند مشکلات نابرووری و هیپرآندروژنیسم را در بیماران برطرف نمایند، ولی مشکل اصلی مصرف این ترکیبات، محدودیت تجویز در بیماران قلبی-عروقی، بالا رفتن خطر اختلالات انعقادی، مقاومت به انسولین و عوارض جانبی دیگر است (۱۰، ۲۲). سایر درمان‌های دارویی از قبیل متفورمین، اسپیرونولاکتون، اینوزیتول و کلومیفن سترات نیز هر یک محدودیت‌های درمانی خاص خودشان را دارند. بنابر تحقق مطالعات بالینی بعدی، جهت دسترسی به ترکیبات فاقد عارضه جانبی در راستای تقویت کارایی بالینی دارو درمانی‌های موجود قطعاً می‌تواند گامی ارزشمند در ارتقاء کیفیت زندگی بیماران و مدیریت عوارضی چون دردهای قاعدگی، اضطراب و افسردگی و علائم هیپرآندروژنیسم باشد (۱۰). اگرچه مصرف این دوز از دارو عملاً تأثیری بر اختلالات قاعدگی از جمله حجم خونریزی، فواصل قاعدگی، بی‌نظمی، ریزش موی آندروژنیک و آکنه نداشت، اما بر روی فاکتورهای دیگر مرتبط با بهبودی از جمله شیوع و شدت دردهای قاعدگی، عوارض روحی و پرمویی مؤثر بود که حاکی از اثربخشی این دارو در کنترل بخشی از اختلالات جسمانی و روحی بیماران و رضایت‌مندی ایشان بود؛ مضاف بر اینکه هر ۱۹ نفر از داوطلبین تا پایان مطالعه سازگاری کامل با برنامه درمانی داشتند، هیچ‌یک شکایتی از عوارض جانبی ناشی از دارو نداشته و ۱ نفر خارج شده از مطالعه نیز به‌دلیل بارداری بیمار صورت گرفت که می‌تواند فرضیه تأثیر این مکمل بر افزایش میزان باوری بیماران نابارور

را در مطالعات آتی مطرح نماید، اما به‌نظر می‌رسد با توجه به تأکید منابع بر قابلیت مصرف دوزهای روزانه بیشتر، شاید بتوان در چارچوب مطالعات آتی بر روی دوزهای بالاتر و یا دوره‌های درمانی طولانی‌تر و یا در ترکیب با سایر روش‌های طب مکمل از جمله طب سوزنی، یوگا، تمرینات هوازی و یا سایر روش‌های پیشنهادی طب سنتی ایران از جمله الگوی خواب، الگوهای تغذیه‌ای ویتامین D و روش‌های ناشناخته دیگر از جمله موسیقی درمانی، اثربخشی مضاعفی را از نانومیسل کورکومین مشاهده کرد؛ ضمن اینکه برای تعمیق و اطمینان از نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده به جای یک مطالعه برچسب باز، از دارونما در تعداد بیشتری از بیماران در دوره‌های درمانی طولانی‌تر و با دوزهای بالاتر به‌صورت مونوتراپی و یا در ترکیب روش‌های دیگر به‌صورت مورد شاهد و دوسویه‌کور استفاده شود و به جای استفاده از بیومارکرهای اکسیداتیو استرس که عملاً در این تحقیق بلا تغییر بودند، از سایر شاخص‌های التهابی از جمله اینترلوکین ۶، TNF alpha و پروتئین C استفاده گردد (۲۸-۲۳).

در واقع ارزش اصلی این مطالعه تأکید دوباره بر قابلیت‌های کورکومین در تخفیف علائم بالینی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است که پیش از این نیز در مطالعه ردی و همکاران (۲۰۱۶) در مدل تخمدان پلی‌کیستیک القاء شده توسط لتروزول مشاهده شده بود (۱۵). در مطالعه ردی و همکاران، تجویز لتروزول باعث بروز اختلالات هورمونی، بالا رفتن سطح تستوسترون و LH، تغییر در پروفایل چربی، گلوکز و هموگلوبین گلیوزیل و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدان در رت‌های تحت مطالعه گردید و در همین مدل، تجویز کورکومین باعث نرمال شدن پارامترهای غیرعادی و ناپدید شدن کیست‌های تخمدانی شد که بخشی از نتایج مطالعه حاضر با توجه به تفاوت در طراحی مورد تأکید قرار گرفت، اما ضرورت دارد در مطالعات آتی به بیومارکرهای اختصاصی‌تر بهبودی از جمله سطح سرمی بیومارکرهای هورمونی، شاخص‌های بیوشیمیایی و

سونوگرافی همزمان با کنترل علائم بالینی پرداخته شود.

نتیجه گیری

اگرچه نتایج این مطالعه پیام‌رسان اهمیت درمانی مصرف نانوکورکومین به‌عنوان فرآورده‌ای ایمن در جهت بهبود علائم سندرم تخمدان پلی کیستیک بود و هرچند درجه جدیدی را برای مطالعات آتی گشود، اما عملاً تجویز ۳ ماهه نانوکورکومین تغییر مشهودی در سطح سرمی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو به‌وجود نیاورد که شاید نشان‌دهنده عدم قابلیت این فرآورده در کنترل فاکتورهای اکسیداتیو استرس از یک سو و فقدان ارزش پروگنوستیک این شاخص‌ها از سوی دیگر باشد. در شرایطی که حال عمومی و علائم بالینی بیماران در سه محور کاهش شیوع و شدت درد، کاهش اضطراب و افسردگی و تقویت اثرات بالینی آنتی‌اندروژنیک به شکل معنی‌دار و محسوس تغییر پیدا کرد، این شاخص‌ها تغییر محسوس نداشتند و این موضوع نشان می‌دهد که احتمالاً این بیومارکرها، شاخص‌های تشخیصی و پروگنوستیک مناسبی برای بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک نبوده و بهتر است برای حصول نتیجه بهتر در مطالعات آتی با طراحی دوسویه‌کور مورد

شاهدی در بازه‌های زمانی طولانی‌تر و تمرکز بر سطح سرمی شاخص‌های کلاسیک هورمونی (تستوسترون، LH) و بیومارکرهای التهابی از جمله اینترلوکین و NF- κ B جهت تعیین میزان اثربخشی این روش نوین طب مکمل به‌صورت مونوتراپی و یا در درمان‌های ترکیبی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای خانم دکتر فاطمه زارع است که تحت راهنمایی خانم دکتر سپیده اربابی بیدگلی و خانم دکتر شهلا چایچیان به انجام رسیده و هیچ‌یک از نویسندگان در دستاوردهای حاصل از آن به جز انتشار علم، ذینفع نبوده و نیستند. بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات روش‌های کم‌تهاجمی بیمارستان پارس و دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران بابت در اختیار قرار دادن آرشیو بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، از خانم دکتر مهناز قمی مدیریت عامل شرکت اکسیر نانو سینا بابت همکاری در تأمین دارو و کیت‌های مطالعه و همچنین از همکاران و مدیریت آزمایشگاه تخصصی سم‌شناسی سم‌آزمای بهار جهت انجام مطالعات سرمی و آنالیز به‌موقع و دقیق مارکرها تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29(12):841-852.
2. 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.
3. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med Sci (Basel)* 2019; 7(9):89.
4. DiVall S, Merjaneh L. Adolescent Polycystic Ovary Syndrome: An Update. *Pediatr Ann* 2019; 48(8):e304-e310.
5. Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci* 2019; 228:167-175.
6. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(5):735-42.
7. Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(3):198-206.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril* 2017; 108(3):426-441.
9. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 296(4):661-677.

10. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12):4565-92.
11. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny FF, Marmouzi I, Coy-Barrera E, et al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients* 2018; 10(7):855.
12. Arozal W, Ramadanty WT, Louisa M, Satyana RPU, Hartono G, Fatrin S, et al. Pharmacokinetic Profile of Curcumin and Nanocurcumin in Plasma, Ovary, and Other Tissues. *Drug Res (Stuttg)* 2019; 69(10):559-564.
13. Papalou O, Victor VM, Diamanti-Kandarakis E. Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des* 2016; 22(18):2709-22.
14. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T, Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. *Biomed Pharmacother* 2017; 87:223-229.
15. Reddy PS, Begum N, Mutha S, Bakshi V. Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2016; 5(2):116-22.
16. Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5):1033.
17. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res* 2018; 32(6):985-995.
18. Sohaei S, Amani R, Tarrahi MJ, Ghasemi-Tehrani H. The effects of curcumin supplementation on glycemic status, lipid profile and hs-CRP levels in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2019; 47:102201.
19. Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh-Bardei L, Nabiuni M. The Effect of Curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *J Reprod Infertil* 2017; 18(4):352-360.
20. Mohammadi S, Karimzadeh Bardei L, Hojati V, Ghorbani AG, Nabiuni M. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin on Insulin Resistance Index, Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Liver Histology in Polycystic Ovary Syndrome-Induced Rats. *Cell J* 2017; 19(3):425-433.
21. Song JJ, Yan ME, Wu XK, Hou LH. Progress of integrative Chinese and Western medicine in treating polycystic ovarian syndrome caused infertility. *Chinese journal of integrative medicine* 2006; 12(4):312-6.
22. Murphy EH, Davis CM, Journeycake JM, DeMuth RP, Arko FR. Symptomatic ileofemoral DVT after onset of oral contraceptive use in women with previously undiagnosed May-Thurner Syndrome. *J Vasc Surg* 2009; 49(3):697-703.
23. Jedel E, Labrie F, Odén A, Holm G, Nilsson L, Janson PO, et al. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300(1):E37-45.
24. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Effects of a holistic yoga program on endocrine parameters in adolescents with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2013; 19(2):153-60.
25. Akbari Nasrekani Z, Fathi M. Efficacy of 12 weeks aerobic training on body composition, aerobic power and some women-hormones in polycystic ovary syndrome infertile women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(5):1-0.
26. Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozafard F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):94.
27. Bahman M, Hajimehdipoor H, Afrakhteh M, Bioos S, Hashem-Dabaghian F, Tansaz M. The Importance of Sleep Hygiene in Polycystic Ovary Syndrome from the View of Iranian Traditional Medicine and Modern Medicine. *Int J Prev Med* 2018; 9:87.
28. Tansaz M, Bahmani M. Principles of Nutrition in Patients with Polycystic Ovary Syndrome in Iranian Traditional Medicine and Comparison with Modern Medicine. *Iran J Med Sci* 2016; 41(3 Suppl):S49.