

## The Relationship between Serum Levels of Oxidative Stress Biomarkers and Dysmenorrhea, Dyspareunia and Pelvic Pain in Women with Endometriosis

Leila Amini<sup>1</sup>, Maryam Shami<sup>2</sup>, Razieh Chegini<sup>3</sup>

### Abstract

**Background & Aims:** Endometriosis is a common disorder associated with an increased risk of cancers, especially ovarian cancer. One of the most prevalent symptoms of this disease is pelvic pain, which is the major complaint among patients during menstruation. While the pathophysiology of endometriosis and the mechanisms responsible for its complications, namely pelvic pain and infertility, are not yet well understood, it seems that oxidative stress plays an undeniable role in the pathogenesis of endometriosis. In other words, the production of large amounts of inflammatory mediators by endometriosis tissue can explain and be responsible for the onset and exacerbation of pelvic pain. There is an apparent imbalance between oxygen free radicals and antioxidants in the endometrial tissue of diagnosed women. In addition, decreased total antioxidant capacity is observed in the peritoneal fluid in women with endometriosis, which is indicative of inadequate antioxidant status. Even though a significant relationship has been reported between symptoms of pelvic pain and indicators of peritoneal oxidative stress in women with endometriosis in some studies, there are still conflicting theories about the relationship between serum biomarkers of oxidative stress and endometriosis. With this background in mind, the present study aimed to determine the relationship between serum levels of oxidative stress biomarkers and dysmenorrhea, dyspareunia, and pelvic pain in women with endometriosis who referred to Sarem Fertility & Infertility Research Center in Tehran, Iran in 2017.

**Materials & Methods:** This was a descriptive, correlational and cross-sectional study performed on 60 women aged 15-49 years with symptoms of endometriosis. The inclusion criteria were diagnosis of endometriosis based on clinical symptoms and laparoscopy, no current pelvic inflammation disease and adenomyosis, no smoking, or alcohol and drug consumption, no chronic underlying diseases, and no psychological diseases (data were obtained through self-report). Subjects were selected by convenience sampling, and written informed consent was obtained from the participants prior to the study. Data were collected using a demographic characteristics questionnaire, fertility profile questionnaire, endometriosis symptoms checklist, research laboratory information record sheet, and visual analogue scale (VAS) for measuring pain. Following filling out the scales and questionnaires, 10 ccs of the blood sample were taken from each of the volunteers under sterile conditions in citrate tubes and stored after centrifugation at -20°C. Afterwards, blood samples were analyzed, and data analysis was carried out in SPSS version 16 using Pearson's correlation coefficient. In addition, a P-value of below 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** The mean age of the participants was  $33.16 \pm 5.41$  years and the mean age of their spouses was  $35.96 \pm 8.62$ . Moreover, the subjects had a body mass index (BMI) of  $25.92 \pm 5.94$  kg/m<sup>2</sup>, and most of them were housewives (68.3%) and had an academic degree (51.7%). Based on VAS score range of 0-100, the mean score of dysmenorrhea in the subjects was reported to be  $50.76 \pm 32.90$ , whereas their mean scores of dyspareunia and pelvic pain were  $23.70 \pm 25.20$  and  $21.05 \pm 23.49$ , respectively. Furthermore, most of the participants in the study had no history of previous delivery (83.3%) and abortion (75%). Moreover, dysmenorrhea (96.7%), dyspareunia (66.6%) and chronic pelvic pain (73.3%) were reported in most participants. The results of this study showed that women participating in this study had ROS values of  $5.77 \pm 0.57$  micromoles, TAC of  $0.35 \pm 0.12$  micromoles

<sup>1</sup>. Nursing Care Research Center, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>. Sarem Fertility & Infertility Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding author) Tel: +98214702 Email: [m.shami@yahoo.com](mailto:m.shami@yahoo.com)

<sup>3</sup>. Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

and MDA of  $38.06 \pm 24.9$  micromoles. According to the results, there was a significant relationship between the level of pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia.

**Conclusion:** In this study, the majority of the participants suffered from pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia, which was not unexpected due to the fact that endometriosis is the main factor for these conditions. The high prevalence of these pains has been reported in other studies as well. There is a theory that very small recurrent bleeding in endometriosis lesions and subsequent inflammation may be responsible for menstrual cramps. On the other hand, stretching of the uterosacral ligament, which contains endometriosis tissue, during intercourse, as well as the proximity of nerve fibers to abnormal endometrial tissue, may explain the dyspareunia created in these women. Immune system dysfunction due to endometriosis lesions can be another cause of pelvic pain (e.g., endometriosis), which ultimately leads to neuropathic pains. These patients have also reported pelvic pain caused by tissue degradation induced by immune processes. According to the results, there was no relationship between the severity of dysmenorrhea, dyspareunia, and chronic pelvic pain with the number of reactive oxygen species and the total antioxidant capacity of malondialdehyde in the participants. In a research, Amreen et al. mentioned a significant association between glutathione peroxide levels and dysmenorrhea in women with endometriosis. However, oxidative stress was only slightly exacerbated in the subjects. Moreover, the decrease of antioxidants was insignificant in women with endometriosis and chronic pelvic pain, and even the increase in the concentration of lipid peroxides, which occurs in peritoneal fluid, is not observed in the blood. The results were indicative of no significant relationship between chronic leg pain and dyspareunia with levels of oxidative stress biomarkers. It is generally believed that an increase in oxidative stress of those with dysmenorrhea depends on oxygen-free radicals. However, no studies have clearly mentioned the existence and relationship of oxygen-free radical balance and antioxidant systems with dysmenorrhea. Nonetheless, further studies are required to investigate this issue. It is recommended that oxidative stress biomarkers in peritoneal fluid in women with endometriosis be evaluated in future studies.

**Keywords:** Endometriosis, Oxidative Stress, Pelvic Pain, Dyspareunia, Dysmenorrhea

**Conflict of Interest:** No

**How to Cite:** Amini L, Shami M, Chegini R. **The Relationship between Serum Levels of Oxidative Stress Biomarkers and Dysmenorrhea, Dyspareunia and Pelvic Pain in Women with Endometriosis.** *Iran Journal of Nursing.* 2020; 33(126):58-68.

Received: 13 Jul 2020

Accepted: 12 Oct 2020

## ارتباط مقادیر سرمی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو با دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی زنان با اندومتريوز

لیلا امینی<sup>۱</sup>، مریم شامی<sup>۲</sup>، راضیه چگینی<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** اندومتريوز اختلالی شایع بوده که با علائمی نظیر دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی همراه است. استرس اکسیداتیو یکی از عواملی است که می‌تواند با بروز علائم اندومتريوز ارتباط داشته باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط مقادیر سرمی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو با دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی زنان دارای اندومتريوز انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه مقطعی از نوع همبستگی توصیفی بر روی ۶۰ زن متأهل مبتلا به اندومتريوز مراجعه‌کننده به بیمارستان صارم شهر تهران در سال ۱۳۹۶ انجام شد. نمونه خون افراد برای سنجش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو شامل گونه‌های فعال اکسیژن، مالون دی‌آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بررسی شد. ابزار گردآوری داده‌ها فرم مشخصات فردی و باروری و خط‌کش درد بود. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد.

**یافته‌ها:** میانگین دیسمنوره در زنان مورد مطالعه بر اساس مقیاس آنالوگ دیداری  $۳۲/۹۰ \pm ۵۰/۷۶$ ، میانگین دیسپارونیا  $۷۰/۲۰ \pm ۲۳/۲۵$  و میانگین درد لگنی  $۲۳/۴۹ \pm ۲۱/۰۵$  بود. همچنین، مقادیر گونه‌های فعال اکسیژن  $۰/۵۷ \pm ۵/۷۷$  میکرومول، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام  $۰/۱۲ \pm ۰/۳۵$  میکرومول و مالون دی‌آلدئید  $۲۴/۹۰ \pm ۳۸/۰۶$  میکرومول بود. بین هیچ یک از مقادیر مذکور با دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی، ارتباط معنی‌داری یافت نشد. نتیجه‌گیری کلی: در این مطالعه، ارتباطی بین بیومارکرهای سرمی استرس اکسیداتیو با دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی در زنان مبتلا به اندومتريوز وجود نداشت. با این وجود به نظر می‌رسد شناخت کامل چگونگی این ارتباط، هنوز هم نیازمند مطالعات بیشتری است. پیشنهاد می‌شود بررسی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در مایع صفاقی زنان با اندومتريوز انجام شود.

**کلیدواژه‌ها:** اندومتريوز، استرس اکسیداتیو، درد لگنی، دیسپارونیا، دیسمنوره

تعارض منافع: ندارد

تاریخ دریافت: ۹۹/۴/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۹/۷/۲۱

۱. مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
 ۲. مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. (نویسنده مسئول) شماره تماس: ۰۲۱-۴۷۰۲  
 Email: m.shami@yahoo.com  
 ۳. گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

## مقدمه

اندومتريوز اختلال شایعی است که ۱۰ درصد زنان سنین باروری و حدود ۵۰ درصد زنان نابارور را درگیر می نماید<sup>(۱)</sup>. این بیماری بیشترین شدت را در زنان ۲۵-۳۵ ساله داشته<sup>(۲)</sup> و در زنان با درد شدید حین قاعدگی، نسبت به دیگر زنان، سه برابر شایع تر می باشد<sup>(۳)</sup>.

اندومتريوز با علائم بالینی ناباروری، درد قاعدگی، دیسپارونیا، درد روده‌ای و شکمی، یبوست، اسهال، نفخ و تهوع و استفراغ همراه است<sup>(۴)</sup>. در این میان، درد لگنی از شایع‌ترین علائم بیماری اندومتريوز بوده که حدود ۷۱ درصد از زنان مبتلا، آن را تجربه می نمایند<sup>(۵)</sup>. بیشتر این بیماران از دردهای لگنی دوره‌ای به همراه قاعدگی رنج می برند. این در حالی است که برخی از بیماران نیز دچار دردهای لگنی غیر دوره‌ای، دیسپارونیا، و یا دفع ادرار و مدفوع دردناک می شوند<sup>(۶)</sup>.

پاتوفیزیولوژی اندومتريوز و مکانیسم‌های مسئول عوارض آن یعنی دیسمنوره، دیسپارونیا، درد لگنی و ناباروری هنوز به خوبی شناسایی نشده‌اند و تئوری‌های مختلفی برای ایجاد این بیماری مطرح می باشند<sup>(۷)</sup> که از این میان، دو توضیح در مورد علل ایجاد اندومتريوز بیشتر پذیرفته شده اند. این دو توضیح شامل پس زدن خون قاعدگی از طریق لوله‌های رحمی به داخل حفره شکمی در زمان قاعدگی و تئوری متاپلازی سلومیک می باشند<sup>(۸)</sup>. با این وجود، عوامل محیطی و ژنتیکی نیز در افزایش استعداد ابتلای فرد به اندومتريوز نقش مهمی را ایفاء می نمایند<sup>(۹)</sup>. در نهایت اگر چه تئوری واحدی نمی تواند علت درد آندومتريوز را توضیح دهد و لیکن امروزه به نظر می رسد نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز آندومتريوز نقشی غیر قابل انکار باشد<sup>(۱۰)</sup>. تا جایی که امروزه، از میان تئوری‌های پیشنهاد شده برای توضیح پاتوفیزیولوژی اندومتريوز، استرس اکسیداتیو یکی از نظریه‌های پیشرو است<sup>(۴)</sup>. این بدان معناست که تولید مقادیر انبوه واسطه‌های التهابی توسط بافت اندومتريوز، می تواند توضیح دهنده و مسئول ایجاد و شدت یافتن درد لگنی در زنان مبتلا باشد<sup>(۱۱،۱۲)</sup>.

استرس اکسیداتیو سبب رگ زائی در بافت‌های اندومتريوزی شده و سطوح بالای آن سبب تغییر در عملکرد سیستم ایمنی بدن می گردد<sup>(۱۳)</sup>. بافت اندومتريوز موجب تولید بیش از حد واسطه‌های التهابی مانند پروستاگلاندین  $F2\alpha$  و  $E2$  می شود<sup>(۱۴،۱۵)</sup>. از طرفی، به نظر می رسد در بافت آندومتر زنان مبتلا، یک عدم تعادل واضح بین رادیکالهای آزاد اکسیژن و آنتی اکسیدان‌ها وجود دارد<sup>(۱۶)</sup>. در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتريوز نیز وضعیت آنتی اکسیدانی نامناسبی از جمله کاهش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی مشاهده می شود<sup>(۱۷)</sup>. از آنجایی که اندومتريوز یک بیماری التهابی نیز محسوب می شود، به نظر می رسد که روند ایمنی فرد، تحت القای استرس اکسیداتیو موجود در مایع صفاقی و ضایعات اندومتريوزی دچار اختلال می گردد. ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌های ضایعات اندومتريوزی می توانند سبب تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن شده و در عمل شروع کننده روند استرس اکسیداتیو باشند<sup>(۱۸)</sup>. از طرفی، افزایش سطوح استرس اکسیداتیو در گردش خون فرد نیز می تواند متقابلاً سبب رشد بیشتر بافتهای اندومتريوزی شود و این مسأله سبب می شود که این چرخه معیوب همچنان ادامه یابد<sup>(۱۹)</sup>.

با وجود مطالعات انجام شده، این طور به نظر می رسد که ارتباط معنی داری بین نشانه‌های درد لگنی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو مایع صفاقی در زنان با اندومتريوز وجود دارد<sup>(۲۰)</sup>، به نحوی که هر سه نشانه اصلی اندومتريوز یعنی ناباروری، درد لگنی و دیسمنوره را با فاکتورهای التهابی و وضعیت استرس اکسیداتیو زنان مبتلا به اندومتريوز مرتبط دانسته‌اند<sup>(۲۱)</sup>. این رابطه می تواند در نتیجه اثرات القایی استرس اکسیداتیو در افزایش پرولیفراسیون سلول‌های اندومتريوزی، مشارکت در مسیرهای عصبی درد و افزایش فاکتورهای التهابی ایجاد شده به واسطه ماکروفاژها باشد<sup>(۲۲)</sup>.

مطالعات گوناگونی نشان داده‌اند که شاخص‌های استرس اکسیداتیو نظیر ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC, Total Antioxidant Capacity)، مالون دی آلدئید (MDA, Malondialdehyde)

انجام شد. حجم نمونه با توجه به مطالعات انجام شده تعیین شد<sup>(۲۶،۲۹)</sup>. معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از: تشخیص آندومتريوز بر اساس علائم بالینی و لاپاراسکوپی موجود در پرونده بیمار، عدم ابتلا فعلی یا قبلی به بیماری های التهابی لگن و آدنومیوزیس، مصرف نکردن سیگار، الکل و مخدرها، مبتلا نبودن به بیماری های زمینه ای مزمن ناتوان کننده همچون بیماری های اتو ایمنی و دیابت و یا بیماری های روانی شناخته شده به اظهار خود بیمار.

پژوهشگر به منظور نمونه گیری، پس از کسب تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه (با کد اخلاق IR.IUMS.REC.1394.25836) و اخذ معرفی نامه از دانشگاه علوم پزشکی ایران و هماهنگی با معاونت پژوهشی دانشکده پرستاری و مامایی و با ارائه معرفی نامه کتبی به درمانگاه زنان بیمارستان صارم مراجعه نموده و ضمن معرفی خود و کسب اجازه از واحد تحقیقات و پژوهش سلولی و مولکولی بیمارستان صارم، اطلاعات کافی در مورد اهداف پژوهش و نحوه انجام کار را در اختیار زنان داوطلب پژوهش قرار داد و با کسب رضایت نامه کتبی آگاهانه به داوطلبان شرکت در پژوهش، نمونه گیری از افراد واجد شرایط به شکل در دسترس انجام شد.

ابزار مورد استفاده در این پژوهش شامل پرسشنامه مشخصات فردی، پرسشنامه مشخصات باروری، چک لیست علائم آندومتريوز، برگه ثبت اطلاعات آزمایشگاهی پژوهش (گونه های فعال اکسیژن، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و مالون دی آلدئید) و ابزار آنالوگ بصری (Visual Analogue Scale /VAS) برای سنجش درد بود. پرسشنامه مشخصات فردی شامل (تاریخ، کد گروه، شماره پرونده، سن، سن همسر، وزن، قد، سطح تحصیلات، سطح تحصیلات همسر، وضعیت اشتغال، وضعیت اشتغال همسر، وضعیت اقتصادی) و پرسشنامه مشخصات قاعدگی و باروری شامل (تعداد زایمان، تعداد سقط، میزان خونریزی قاعدگی، قاعدگی نامنظم، لکه بینی در بین دو قاعدگی، شدت درد حین قاعدگی، دفع لخته حین قاعدگی، درد حین نزدیکی، درد روزمره لگنی) بود.

(Malondialdehyde) و گونه های فعال اکسیژن (ROS, Reactive Oxygen Species) موجود در مایع صفاقی سبب وخیم تر شدن وضعیت التهابی مزمن به وجود آمده در آندومتريوز می شوند<sup>(۲۳-۲۵)</sup>، که این خود، در شدت یافتن درد لگنی این زنان مؤثر است<sup>(۱۵)</sup>. با این وجود در مورد ارتباط بیومارکرهای سرمی استرس اکسیداتیو و آندومتريوز نظریات متناقضی وجود دارد. بیشتر مطالعات انجام شده در مورد روندهای التهابی مرتبط با آندومتريوز و استرس اکسیداتیو، بر روی مایع صفاقی انجام شده و مشخص نیست که بیومارکرهای استرس اکسیداتیو موجود در خون تا چه حد با روند ایجاد و یا شدت یافتن آندومتريوز ارتباط مستقیمی دارند<sup>(۲۶)</sup>. علاوه بر این، در حالی که برخی مطالعات نشان داده اند که بین شدت علائم آندومتريوز و وضعیت استرس اکسیداتیو ارتباط معنی داری وجود دارد<sup>(۱۷،۲۴)</sup>، برخی دیگر از مطالعات، این ارتباط را تأیید نکرده اند<sup>(۲۷،۲۸)</sup>. بنابراین، انجام مطالعات بیشتر بر روی وضعیت بیومارکرهای استرس اکسیداتیو زنان مبتلا به آندومتريوز ضروری به نظر می رسد<sup>(۲۶)</sup>.

با توجه به مطالب فوق و اهمیتی که شناخت وجود و چگونگی ارتباط بین استرس اکسیداتیو و درد لگنی زنان مبتلا در روشن شدن فیزیوپاتولوژی این بیماری و ارتقاء راهکارهای تشخیصی و درمانی آن دارد و همچنین با توجه به این که چگونگی ارتباط بین شاخص های استرس اکسیداتیو و درد لگنی، دیسپارونیا و دیسمنوره زنان مبتلا به آندومتريوز، هنوز دچار تناقض است؛ لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط مارکرهای استرس اکسیداتیو و دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی در زنان مبتلا به آندومتريوز مراجعه کننده به کلینیک زنان بیمارستان صارم شهر تهران در سال ۱۳۹۶ انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه مقطعی از نوع همبستگی توصیفی بر روی ۶۰ زن ۴۹-۱۵ ساله با علائم آندومتريوز مراجعه کننده به کلینیک زنان بیمارستان صارم شهر تهران در سال ۱۳۹۶

تحصیلات دانشگاهی (۵۱/۷٪) بودند. میانگین نمره دیسمنوره در زنان شرکت کننده در این پژوهش بر اساس مقیاس آنالوگ بصری از صفر تا ۱۰۰ برابر با  $32/90 \pm$  و  $50/76$ ، میانگین نمره دیسپارونیا برابر با  $25/20 \pm$  و  $23/70$  و میانگین نمره درد لگنی برابر با  $23/49 \pm$  و  $21/05$  بود. جدول شماره ۱ برخی مشخصات فردی شرکت کنندگان در پژوهش را نشان می‌دهد

جدول شماره ۱: مشخصات فردی زنان مبتلا به اندومتريوز شرکت کننده در پژوهش

متغیر	تعداد	درصد
	۱۶	۲۶/۸
سن (سال)	۲۲	۳۶/۶
	۲۲	۳۶/۶
زیر دیپلم	۵	۸/۳
دیپلم	۲۴	۴۰
دانشگاهی	۳۱	۵۱/۷
شاخص توده بدنی	۳۱	۵۱/۷
(کیلوگرم/مترمربع)	۱۷	۲۸/۳
	۱۲	۲۰
سن همسر (سال)	۲۱	۳۵
	۱۴	۲۳/۳
میزان تحصیلات	۵	۸/۳
همسر	۱۹	۳۱/۷
دانشگاهی	۳۶	۶۰
نامطلوب	۳	۵
وضعیت اقتصادی	۵۱	۸۵
مطلوب	۶	۱۰

همچنین مشخصات باروری و قاعدگی شرکت کنندگان در پژوهش در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است. همانطور که این جدول نشان می‌دهد بیشتر افراد شرکت کننده در مطالعه سابقه زایمان قبلی (۸۳/۳٪) و سقط (۷۵٪) نداشتند. همچنین دیسمنوره (۹۶/۷ درصد)، دیسپارونیا (۶۶/۶٪) و درد مزمن لگنی (۷۳/۳٪) در بیشتر افراد شرکت کننده در این مطالعه وجود داشت.

پرسشنامه‌های مشخصات فردی، قاعدگی و باروری از جهت اعتبار محتوا در اختیار ۱۰ نفر از اعضای محترم هیئت علمی گروه مامایی و بهداشت باروری قرار گرفته و پس از اصلاحات و اعمال نظر اساتید، روایی آن تأیید شد. ابزار مورد استفاده برای سنجش درد ابزار آنالوگ بصری (VAS) بود.

در ابتدای مطالعه و پس از تکمیل ابزار مطالعه توسط شرکت کنندگان در پژوهش، از هر کدام از داوطلبان، تحت شرایط استریل ۱۰ سی سی نمونه خون با سرنگ استریل توسط کارشناسان آزمایشگاه بیمارستان صارم در لوله‌های سیتراته گرفته شد. سپس از آن جا که امکان انجام آزمایشات مورد نظر به شکل تک تک با استفاده از کیت مخصوص وجود نداشت، نمونه‌های خونی سانتریفیوژ شده و سپس سرم خون بیماران در شرایط استریل جدا شده و تیوب‌های مخصوص در دمای منفی ۲۰ درجه برای سنجش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو ذخیره گردید. بعد از پایان نمونه‌گیری، نمونه‌های خونی مورد سنجش قرار گرفت. کیت‌های سنجش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو (MDA\_TAC) توسط آزمایشگاه بیمارستان صارم و طبق قرارداد پژوهشی از شرکت پادگین طب خریداری شد. تمامی آزمایشات سنجش ROS در شرکت خصوصی پژوهشی آریا انجام گردید.

اطلاعات پس از تکمیل، وارد SPSS نسخه ۱۶ شده و سپس با آزمون آماری ضریب همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۶۰ زن ۱۵-۴۹ ساله مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان صارم انجام شد. میانگین سنی زنان شرکت کننده در پژوهش  $33/16 \pm 5/41$  سال و میانگین سنی همسران آنان  $35/96 \pm 8/62$  سال بود. همچنین این زنان دارای میانگین شاخص توده بدنی  $25/92 \pm 5/94$  کیلوگرم بر متر مربع و بیشتر آنها (۶۸/۳٪) خانه دار با

جدول شماره ۲: مشخصات باروری و قاعدگی زنان شرکت کننده در پژوهش

متغیر	تعداد	درصد
زایمان	ندارد	۵۰
	دارد	۱۶/۷
سقط	ندارد	۷۵
	دارد	۲۵
خونریزی زیاد قاعدگی	ندارد	۳۶/۷
	دارد	۲۳/۳
دیسمنوره	ندارد	۳/۳
	دارد	۹۶/۷
دیسپارونیا	ندارد	۳۳/۴
	دارد	۶۶/۶
درد مزمن لگنی	ندارد	۲۶/۷
	دارد	۷۳/۳
قاعدگی نامنظم	ندارد	۷۸/۳
	دارد	۲۱/۷
لکه بینی بین دو قاعدگی	ندارد	۷۱/۷
	دارد	۲۸/۳
دفع لخته حین قاعدگی	ندارد	۲۱/۷
	دارد	۸۷/۳
مصرف دارو جهت دیسمنوره	ندارد	۳۵
	دارد	۶۵
استراحت در منزل به علت درد لگنی	ندارد	۸۳/۳
	دارد	۱۶/۷
مصرف دارو جهت درد مزمن لگنی	ندارد	۸۰
	دارد	۲۰

جدول شماره ۳ نشان دهنده ارتباط بین مقادیر این بیومارکرها با درد لگنی زنان مبتلا به اندومتريوز شرکت کننده در این پژوهش است.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد زنان شرکت کننده در این پژوهش دارای مقادیر ROS به میزان  $0/57 \pm 0/77$  میکرو مول، TAC به میزان  $0/12 \pm 0/35$  میکرو مول و MDA به میزان  $24/9 \pm 38/06$  میکرو مول بوده اند.

جدول شماره ۳: ارتباط بین مقادیر بیومارکرهاى سرمی استرس اکسیداتیو با درد لگنی، دیسپارونیا و دیسمنوره زنان مبتلا به اندومتريوز شرکت کننده در پژوهش

دیسمنوره		درد مزمن لگنی		دیسپارونیا		متغیرها
p	r	p	r	p	r	
0/662	-0/05	0/77	0/03	0/61	0/06	ROS (μM)
0/590	-0/06	0/36	0/11	0/67	-0/05	TAC (μM)
0/621	-0/06	0/11	0/20	0/55	0/07	MDA (μM)

## بحث و نتیجه‌گیری

اندومتريوز يك بیماری پیچیده با پاتوژنز مبهم بوده که با وجود پیشرفت‌های قابل توجه دانش نسبت به این بیماری<sup>(۱۴)</sup>، هنوز هم بسیاری از جنبه‌های آن در هاله‌ای از ابهام قرار دارد. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط مارکرهای استرس اکسیداتیو و دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی در زنان مبتلا به اندومتريوز بود. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که بیشتر افراد مورد مطالعه دارای دیسمنوره (۹۶/۷ درصد)، دیسپارونیا (۶۶/۶ درصد) و درد مزمن لگنی (۷۳/۳) بودند. این مسأله دور از انتظار نبود چرا که اندومتريوز یکی از علل اصلی دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی در زنان بوده و بیشتر زنان مبتلا به اندومتريوز با دردی تسکین نیافته و عواقب ناشی از آن، دست و پنجه نرم می‌کنند<sup>(۳۰،۳۱)</sup>. شیوع بالای این دردها، در مطالعات دیگر نیز تأیید شده است. مطالعه Evans و همکاران در استرالیا نشان داد که ۱۰۰ درصد زنان با تشخیص اندومتريوز، دیسمنوره و ۳۸/۲ درصد آنان دیسپارونیا دارند<sup>(۳۲)</sup>. Schliep و همکاران نیز در مطالعه خود در آمریکا نشان دادند که ۴۹/۵ درصد زنان با تشخیص اندومتريوز دارای دردهای دوره ای لگنی و ۵۴/۷ درصد دارای دیسپارونیا و ۹۱/۱ درصد آنان دچار کرامپ‌های همراه با قاعدگی هستند<sup>(۳۳)</sup>. این نظریه وجود دارد که خونریزی‌های بسیار کوچک عود کننده در ضایعات اندومتريوزی و التهاب ایجاد شده متعاقب آن، می‌تواند مسئول ایجاد دردهای قاعدگی باشد<sup>(۳۴)</sup>. از طرفی، کشش لیگامان یوتروساکرالی که حاوی بافت اندومتريوزی است در طی نزدیکی و همچنین نزدیک بودن فیبرهای عصبی به بافت آندومتر نابجا نیز می‌تواند توجیه کننده دیسپارونیای ایجاد شده در این زنان باشد<sup>(۳۵،۳۶)</sup>. مسأله دیگری که می‌تواند در ایجاد دردهای لگنی ناشی از اندومتريوز مؤثر باشد، اختلال فعالیت سیستم ایمنی ناشی از ضایعات اندومتريوزی بوده که در نهایت می‌تواند با القای ماکروفاژها در ترشح سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشد سبب ایجاد دردهای نوروپاتیکی شود. علاوه بر این، دردهای لگنی ناشی از تخریب بافتی القا شده

توسط فرآیندهای ایمنی هم در این بیماران، بیشتر دیده می‌شود<sup>(۲۲)</sup>.

دیگر یافته‌های این مطالعه نشان داد که میان شدت دیسمنوره، دیسپارونیا و دردهای لگنی مزمن با مقادیر گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) و مالون دی آلدئید (MDA) سرم زنان شرکت کننده در این مطالعه ارتباطی وجود ندارد. اگر چه هنوز مکانیسم‌های مسئول اندومتريوز و عوارض آن از قبیل دردهای لگنی به خوبی مشخص نشده‌اند<sup>(۷)</sup>، ولی بسیاری از مطالعات ارتباط بین اندومتريوز با وضعیت استرس اکسیداتیو مایع صفاقی را نشان داده‌اند<sup>(۲۶،۳۶،۳۷)</sup>. بر خلاف این مطالعات و همسو با مطالعه حاضر، Amreen و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۵۵ زن مبتلا به اندومتريوز در هند نشان دادند که اگرچه بین میزان گلوکاتینون پراکساید با دیسمنوره در زنان مبتلا به اندومتريوز ارتباط معنی‌داری وجود دارد، ولی استرس اکسیداتیو در این زنان فقط اندکی تشدید می‌شود. همچنین در زنان مبتلا به اندومتريوز و درد مزمن لگنی نیز کاهش آنتی اکسیدان‌ها معنی‌دار نبوده و حتی رخ داد افزایش غلظت لیپید پراکساید‌ها که در مایع صفاقی قابل مشاهده است، در خون قابل ردیابی نیست. این مطالعه نشان داد که بین درد لگنی مزمن و دیسپارونیا نیز با سطوح بیومارکرهای استرس اکسیداتیو ارتباط معنی‌داری وجود ندارد<sup>(۲۶)</sup>. Turhan و همکاران نیز با مطالعه بر روی ۵۸ زن مبتلا به اندومتريوز در ترکیه نشان دادند که اگر چه افزایش استرس اکسیداتیو می‌تواند در همراهی با دیسمنوره اتفاق افتد ولی این مسأله در این زنان، به طور شایع مشاهده نمی‌شود<sup>(۳۸)</sup>. مطالعه‌ای دیگر نشان داد که وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران با و بدون دیسمنوره تفاوت معنی‌داری ندارد. این مسأله در مورد دیسپارونیا نیز صادق بود<sup>(۳۹)</sup>.

این عقیده وجود دارد که افزایش استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به اندومتريوزی که دیسمنوره دارند، به افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن بستگی دارد. با این وجود هنوز هیچ مطالعه‌ای در مورد وجود و چگونگی مرتبط بودن



ارتباط بین مقادیر مایع صفاقی و سرمی بیومارکرهای مورد مطالعه با دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی زنان مبتلا به اندومتريوز هنوز هم نیازمند مطالعات بیشتری است. به نظر می‌رسد انجام مطالعات مقایسه‌ای جهت سنجش مقادیر این بیومارکرها بین زنان مبتلا و غیرمبتلا به اندومتريوز که دچار درد لگنی، دیسمنوره و یا دیسپارونیا هستند بتواند در این زمینه راه گشا باشد. همچنین، پیشنهاد می‌شود بررسی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در مایع صفاقی زنان با اندومتريوز انجام شود.

**تضاد منافع:** هیچ گونه تضاد منافع از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

#### تقدیر و تشکر

این کار بخشی از طرح پژوهشی با شماره ۹۴-۰۱-۲۸-۲۵۸۳۶ که به طور مشترک بین دانشگاه علوم پزشکی ایران و مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم انجام و تأمین مالی شده است.

پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند که مراتب تقدیر و تشکر صمیمانه خود از پرسنل آزمایشگاه بیمارستان صارم و همچنین زنان شرکت کننده در این پژوهش که بدون همکاری آنان انجام این مطالعه ممکن نبود، را اعلام نمایند.

تبادل رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سیستم آنتی اکسیدانی با دیسمنوره به وضوح اظهار نظر نکرده است<sup>(۳۱)</sup>. از طرفی، اگر چه وضعیت بیومارکرهای استرس اکسیداتیو سرم می‌تواند بازتابی از وضعیت آنها در مایع پریتونن باشد؛ با این وجود سنجش این بیومارکرها در مایع صفاقی دقیق‌تر خواهد بود؛ چرا که به نظر می‌رسد غلظت بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتريوز بالاتر از غلظت سرمی آنها باشد<sup>(۳۶)</sup>. در حقیقت، استرس اکسیداتیو در ماکروفاژها و دیگر سلول‌های التهابی مایع صفاقی ایجاد می‌شود و سپس مواد حاصل شده از این فرآیند به داخل گردش خون ریخته می‌شوند. این مسأله سبب می‌شود که میزان بیومارکرهای استرس اکسیداتیو خون و مایع صفاقی در این بیماران متفاوت باشند<sup>(۴۰)</sup>. وجود استرس اکسیداتیو موضعی در محلی که خونریزی در آن رخ می‌دهد حتی می‌تواند تابعی از روزهای سیکل قاعدگی نیز باشد<sup>(۱۹)</sup>. بنابراین برخی محققین معتقد هستند که رخ داد استرس اکسیداتیو، بسیار موضعی بوده و فقط محدود به جایگاهی می‌باشد که خونریزی در آن اتفاق می‌افتد و بنابراین غلظت تام این فرآورده‌ها در کل مایع صفاقی افزایش نمی‌یابد<sup>(۴۰)</sup>. با این وجود، به نظر می‌رسد که هنوز هم چگونگی این مسأله نیازمند مطالعات بیشتری است<sup>(۳۹)</sup>. انجام مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی بود که سبب می‌شد نمونه‌گیری با مشکل مواجه شود. از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به محدودیت حجم نمونه به دلیل کم تعداد بودن زنان مبتلا به اندومتريوز واجد معیارهای ورود و تأیید تشخیص بیماری توسط لاپاراسکوپي و موافقت با دادن نمونه خون، اشاره کرد. از طرفی دیگر، محدودیت منابع مالی و همچنین در دسترس نبودن و پر هزینه بودن تهیه کیت‌های آزمایشگاهی مورد نظر، مانع از انجام مطالعه در ابعاد بزرگتر بود.

اگرچه نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباطی بین بیومارکرهای سرمی استرس اکسیداتیو با دیسمنوره، دیسپارونیا و درد لگنی در زنان مبتلا به اندومتريوز وجود ندارد، با این وجود به نظر می‌رسد شناخت کامل چگونگی

## References

- 1- Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1-5.
- 2- Di Guardo F, Shah M, Cerana MC, Biondi A, Karaman E, Török P, Yela DA, Giampaolino P, Marín-Buck A, Laganà AS. Management of women affected by endometriosis: Are we stepping forward?. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2019;11(2):77-84.
- 3- Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, Leyland N. Prevalence, symptomatic burden, and diagnosis of endometriosis in Canada: cross-sectional survey of 30 000 women. *J Obstet Gynaecolo Can*. 2020;42(7):829-38.
- 4- Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients—A case-cohort study. *BMC women's health*. 2015;15(1):1-0.
- 5- Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression—A Cohort Study. *Int J Environm Res Public Health*. 2020;17(10):3641.
- 6- Nezhat C, Vang N, Tanaka PP, Nezhat CH. Optimal management of endometriosis and pain. *Endomet Adolesc*. 2020:195-204.
- 7- Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res*. 2013;161(3):189-95.
- 8- Triolo O, Laganà AS, Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview. *J Clin Med Res*. 2013;5(3):153-63.
- 9- Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis. *J Clin Medic*. 2020;9(5):1309.
- 10- Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, Greco P, Nappi L. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxidat Medic Cellul Longev*. 2017 Oct;2017.
- 11- Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antiox Redox Signal*. 2008;10(8):1375-404.
- 12- Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, Innes J, Kim JJ. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Molec Cellular Endocrinol*. 2006;248(1-2):94-103.
- 13- Park YB, Heo GM, Moon HK, Cho SJ, Shin YC, EOM KS, Kim CH, Lee JY, Mo EK, JUNG KS. Pulmonary endometriosis resected by video-assisted thoracoscopic surgery. *Respirology*. 2006;11(2):221-3.
- 14- Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Human Reproduc Update*. 2013;19(4):406-18.
- 15- De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*. 2010;376(9742):730-8.
- 16- Jouhari S, Mohammadzadeh A, Soltanghoreae H, Mohammadi Z, Khazali S, Mirzadegan E, Lakpour N, Fatemi F, Zafardoust S, Mohazzab A, Naderi MM. Effects of silymarin, cabergoline and letrozole on rat model of endometriosis. *Taiwanese J Obstetr Gynecol*. 2018;57(6):830-5.
- 17- Szczepańska M, Koźlik J, Skrzypczak J, Mikołajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertility and sterility*. 2003;79(6):1288-93.
- 18- Baboo KD, Chen ZY, Zhang XM. Role of oxidative stress and antioxidant therapies in endometriosis. *Reproduc Developm Medic*. 2019;3(3):170-6.
- 19- Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Human Reproduc*. 2005;20(7):2014-20.
- 20- Santulli P, Chouzenoux S, Fiorese M, Marcellin L, Lemarechal H, Millischer AE, Batteux F, Borderie D, Chapron C. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Human Reproduction*. 2015;30(1):49-60.
- 21- Augoulea A, Kindis A, Karopoulou E, Tsoltos N, Kaparos G, Tsakonas E, Panoulis K. Age at Menarche and Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis. *SN Comprehensive Clin Medic*. 2020;2(1):69-74.

- 22- Wright KR. The role of oxidation-sensitive nociception and epigenetics in endometriosis-associated pain. Theses, Dissertations and Capstones. 2017. 1103. <http://mds.marshall.edu/etd/1103>
- 23- Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Salman-Yazdi R, Arabipour A. Oxidative stress statues in serum and follicular fluid of women with endometriosis. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2017;18(4):582. [Persian]
- 24- Zhang Y, Li-Li MA, Qi-Rong LI. The role of PON-1 and MDA in the serum of patients with endometriosis. *Chin J Birth Health Hered*. 2009;3:27-8.
- 25- Park S, Lim W, Bazer FW, Song G. Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells. *J Cellulr Physiol*. 2018;233(4):3055-65.
- 26- Amreen S, Kumar P, Gupta P, Rao P. Evaluation of oxidative stress and severity of endometriosis. *J Human Reprod Sci*. 2019;12(1):40-6.
- 27- Polak G, Wertel I, Koziol-Montewka M, Tarkowski R, Kotarski J. Investigation of glutathione concentrations in peritoneal fluid from women with and without endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol*. 2003;109(2):206-8.
- 28- do Amaral VF, Bydlowski SP, Peranovich TC, Navarro PA, Subbiah MT, Ferriani RA. Lipid peroxidation in the peritoneal fluid of infertile women with peritoneal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol*. 2005;119(1):72-5.
- 29- Righarts A, Osborne L, Connor J, Gillett W. The prevalence and potential determinants of dysmenorrhoea and other pelvic pain in women: a prospective study. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(12):1532-9.
- 30- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(5):861-70.
- 31- Agarwal SK, Foster WG, Groessl EJ. Rethinking endometriosis care: applying the chronic care model via a multidisciplinary program for the care of women with endometriosis. *Int J Women's Health*. 2019;11:405.
- 32- Evans SF, Brooks TA, Esterman AJ, Hull ML, Rolan PE. The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis. *J Pain Research*. 2018;11:3181.
- 33- Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, Chen Z, Johnstone EB, Sharp HT, Stanford JB, Hammoud AO, Sun L, Buck Louis GM. Pain typology and incident endometriosis. *Human Reprod*. 2015;30(10):2427-38.
- 34- Fauconnier A, Fritel X, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009;37(1):57-69.
- 35- Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):719-26.
- 36- Tulandi T, Felemban A, Chen MF. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8(1):95-8.
- 37- Montoya-Estrada A, Coria-García CF, Cruz-Orozco OP, Aguayo-González P, Torres-Ramos YD, Flores-Herrera H, Hicks JJ, Medina-Navarro R, Guzmán-Grenfell AM. Increased systemic and peritoneal oxidative stress biomarkers in endometriosis are not related to retrograde menstruation. *Redox Report*. 2019;24(1):51-5.
- 38- Turhan N, Çelik H, Duvan Cİ, Onaran Y, Aydın M, Armutcu F. Investigation of oxidative balance in patients with dysmenorrhea by multiple serum markers. *J Turk German Gynecol Assoc*. 2012;13(4):233-6.
- 39- Wright KR, Mitchell B, Santanam N. Redox regulation of microRNAs in endometriosis-associated pain. *Redox Biology*. 2017;12:956-66.
- 40- Bedaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2003;55(4):333-45.