THÀNH PHẦN DỊCH NANG NOÃN: DẤU ẤN SINH HỌC TIỀM NĂNG TRONG CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

CNSH. Trần Hồ Khánh Duyên, CNXN. Nguyễn Thị Thủy Tiên

Bệnh viện Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

TỔNG QUAN

Hội chứng buồng trứng đa nang

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một rối loạn nội tiết và chuyển hóa phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 5 – 20% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản trên toàn thế giới[1]. Theo đồng thuận Rotterdam, PCOS được chẩn đoán khi có ít nhất hai trong ba triệu chứng sau: rối loạn phóng noãn, cường androgen sinh hóa hoặc lâm sàng, hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm và chỉ được chẩn đoán khi đã loại trừ các bệnh lý gây cường androgen khác như hội chứng Cushing, tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh hoặc khối u tiết androgen. PCOS là một hội chứng nội tiết phức tạp ảnh hưởng đến các vấn đề sức khỏe toàn thân như: tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch, cao huyết áp, rối loạn dung nạp đường, đái tháo đường type 2; các bệnh phụ khoa: hiếm muộn, loạn sản, ung thư nội mạc tử cung, các khối u ác tính ở buồng trứng; các biến chứng thai kỳ: sinh non, nhẹ cân và sản giật. Nhiều nghiên cứu cho thấy PCOS liên quan đến bất thường về nội tiết dẫn đến những thay đổi môi trường bên trong nang noãn và sự trao đổi chất giữa noãn và tế bào hạt xung quanh, gây ảnh hưởng quá trình trưởng thành và giảm phân của noãn, giảm tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tăng tỷ lệ sảy thai[2]. Cho đến nay nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của PCOS vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên các triệu chứng của PCOS có tác động nghiêm trọng lên chất lượng cuộc sống ở phụ nữ có PCOS do đó việc tiếp cận và quản lý ở nhóm bệnh nhân này là vấn đề cần được quan tâm.

Dịch nang

Dịch nang (follicular fluid – FF) là vi môi trường sinh học phức tạp được tạo ra bởi sự tràn dịch của huyết tương và sự chế tiết từ lớp tế bào vỏ, tế bào hạt của nang noãn. Thành phần chủ yếu bao gồm các hormone steroid, chất chuyển hóa (metabolites), polysaccharides, protein, các gốc oxy hóa phản ứng (Reactive Oxygen Species – ROS) và chất chống oxy hóa (antioxidant). Dịch nang có vai trò cung cấp dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển và trưởng thành noãn, bảo vệ nang noãn khỏi những tổn thương vật lý hoặc oxy hóa, đóng vai trò như một môi trường vi mô phức tạp để giao tiếp giữa tế bào soma và tế bào mầm, nồng độ của các thành phần trong dịch nang bị ảnh hưởng trực tiếp bởi các con đường truyền tín hiệu nội tiết, cận tiết và tự tiết, chúng có thể bị thay đổi gián tiếp bởi các điều kiện của cơ thể. Vì dịch nang là môi trường duy nhất liên kết trực

tiếp với noãn bào, giúp noãn bào phát triển và biệt hóa, do đó những thay đổi của thành phần dịch nang sẽ ảnh hưởng đến chất lượng noãn bào (từ lúc trưởng thành đến khi thụ tinh), sự phát triển của phôi tiền làm tổ và kết cục thai kỳ[3]. Bài viết này nhằm mục đích phân tích những dấu ấn sinh học có trong dịch nang noãn có thể là công cụ chẩn đoán tiềm năng ở những phụ nữ có PCOS.

PHƯƠNG PHÁP ĐO LƯỜNG CHẤT CHUYỂN HÓA

Các phương pháp thông thường được sử dụng để xác định và phân tích các dấu ấn sinh học liên quan đến chất lượng và sự phát triển của noãn bào, hiện nay còn nhiều hạn chế do độ chính xác thấp và không hiệu quả. Do đó, việc định lượng protein và peptide thông qua phân tích chuyển hóa có thể dự đoán với độ chính xác cao hơn, từ đó có thể cải thiện kết cục hỗ trợ sinh sản. Chất chuyển hóa là một lĩnh vực công nghệ 'omics' đang phát triển và được nghiên cứu gần đây bằng cách phân tích tích hợp từ bộ gen, bản sao và protein. Các chất chuyển hóa là các phân tử có trọng lượng phân tử thấp (<1.500 Dalton) có nguồn gốc từ các quá trình sinh học và tế bào, có thể được sử dụng trong y học sinh sản để xác định và định lượng trong dịch nang noãn. Từ đó có thể cung cấp thông tin quan trọng về các kết quả gen, biểu sinh và môi trường của tế bào, tạo ra sự liên kết giữa gen và kiểu hình tương ứng, có thể cung cấp thông tin quan trọng về chức năng tế bào. Tất cả những yếu tố này khiến chúng trở thành dấu ấn sinh học tiềm năng trong việc nghiên cứu sự phát triển noãn và phôi[4].

Cho đến nay, các kỹ thuật được sử dụng nhiều nhất để phân tích và đo lường các thành phần dịch nang noãn là phương pháp phân tích quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), hệ thống sắc ký khí ghép khối phổ (GC–MS), sắc ký lỏng ghép khối phổ (LC–MS) và kết hợp sắc ký lỏng với khối phổ kế song song (LC–MS/MS). Một số nghiên cứu cũng đã sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cực cao kết hợp với phép đo phổ khối (UHPLC–MS), sắc ký lỏng hiệu năng cực cao với phép đo phổ khối song song (UHPLC–MS/MS), và các loại xét nghiệm miễn dịch khác nhau.

CÁC DẤU HIỆU SINH HỌC TRONG DỊCH NANG Ở PHỤ NỮ CÓ PCOS

Lipid

Thành phần của dịch nang bao gồm các loại lipid đa dạng, trong đó bất thường về lipid như rối loạn lipid máu là một dấu hiệu quan trọng thường gặp ở phụ nữ có PCOS. Khoảng 70% bệnh nhân PCOS có rối loạn lipid máu biểu hiện giảm HDL–cholesterol và tăng triglyceride, một số trường hợp tăng LDL–cholesterol[5]. Các rối loạn lipid máu này có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh mạch vành ở bệnh nhân PCOS. Một số nghiên cứu cho thấy triglyceride trong dịch nang có mối tương quan với hàm lượng adipokine và cytokine tiền viêm cao, thúc đẩy quá trình viêm. Do đó, nồng độ triglyceride tăng cao trong dịch nang có thể gây ảnh hưởng đến chất lượng noãn ở bệnh nhân PCOS[6]. Ngoài ra, những bất thường về lipid cũng có thể liên quan đến kháng insulin, kiểm soát sự biểu hiện của chất vận chuyển glucose trong tế bào hạt, làm giảm sự hấp thu glucose trong noãn và hạn chế các nguồn lực sẵn có cho quá trình chuyển hóa năng lượng. Khi xảy ra ở bệnh nhân mắc PCOS sẽ tạo ra các con đường năng lượng thay thế tạo ra các sản phẩm sinh học làm thay đổi nồng độ như lipid, acid amin và thể ketone trong dịch nang.

Acid béo tự do cũng được coi là chỉ số phân tử quan trọng, một số nghiên cứu dựa trên quang phổ cho thấy nồng độ của các

phân tử này trong dịch nang noãn của phụ nữ có PCOS cũng bị thay đổi. Các acid béo tự do được tạo ra do quá trình chuyển hóa lipid bất thường gây ảnh hưởng đến sự phát triển, biệt hóa và trao đổi chất của tế bào. Chen và cộng sự (2020) đã nghiên cứu nồng độ 7β–hydroxycholesterol (một chất trung gian trao đổi chất có hoạt tính sinh học và là sản phẩm của quá trình chuyển hóa cholesterol) ở phụ nữ có PCOS thấp hơn phụ nữ không có PCOS, thiếu hụt hoạt chất này gây rối loạn quá trình chuyển hóa acid béo và làm gián đoạn sự phát triển của noãn bào[7].

Ngoài ra, một số nghiên cứu còn cho thấy, các tế bào noãn thất bại thụ tinh có chứa nhiều acid stearic hơn acid palmitic, oleic, linoleic và eicosapentaenoic. Trong đó nồng độ acid oleic và stearic có liên quan đến khả năng phát triển của noãn bào và giảm tỷ lệ mang thai ở phụ nữ có PCOS. Sun và cộng sự (2019) đã sử dụng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LC–MS) để nghiên cứu nồng độ của cả hai loại acid, kết quả cho thấy hàm lượng cao hơn đáng kể trong dịch nang của bệnh nhân PCOS béo phì[8].

Stress oxy hóa

Stress oxy hóa xảy ra khi có sự mất cân bằng giữa các chất oxy hóa và chất chống oxy hóa tạo ra quá mức ROS (Reactive Oxygen Species), ROS được định nghĩa là các gốc oxy hóa hoạt động có nguồn gốc từ oxy, gồm các gốc tự do và một số phân tử đặc biệt có khả năng tham gia phản ứng mạnh, sự hiện diện quá mức của ROS gây tổn thương DNA hoặc apoptosis tế bào, ngoài ra một số nghiên cứu cho thấy ROS trong dịch nang trứng gây lão hóa buồng trứng sớm từ đó gây ảnh hưởng chất lượng noãn. Theo nghiên cứu của Aalaap và cộng sự (2021), khi thực hiện phân tích tương quan hoạt động của các chất chống oxy hóa có bản chất là enzyme ở trong dịch nang như: superoxide dismutase, glutathion reductase, glutathion peroxidase và paraoxoase1 ở nhóm phụ nữ có PCOS thấp hơn đáng kể so với nhóm phụ nữ không có PCOS. Trong khi đó, mức độ stress oxy hóa của các phân tử sinh học như peroxide lipid, oxid hóa protein và oxid hóa glutathione nhóm phụ nữ có PCOS lại cao hơn nhóm đối chứng[9].

Tình trạng cân bằng nội môi thiol/disulphide có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ, chống oxy hóa, giải độc, truyền tín hiệu, apoptosis, điều hòa hoạt động enzyme, các yếu tố phiên mã và cơ chế truyền tín hiệu của tế bào. Nghiên cứu của Esra và cộng sự (2018) cho thấy nồng độ thiol tự nhiên trong dịch nang giảm ở nhóm có PCOS (297,1 ± 37,3 μmol/L) so với nhóm không có PCOS (334,2 ± 72,5 μmol/L; p = 0,041). Cân bằng nội môi thiol/disulphide bị suy giảm và nồng độ disulphide tăng lên ở nhóm phụ nữ có PCOS[10].

Nghiên cứu của Fabjan và cộng sự (2020) cho thấy hợp chất 8–hydroxy–2'–deoxyguanosine (8–OHdG) trong dịch nang noãn là một yếu tố dự đoán tiềm năng có liên quan quá trình thụ tinh và trưởng thành tế bào noãn ở bệnh nhân PCOS. Ngoài ra, 8–OHdG là một dẫn xuất deoxyguanosine bị oxy hóa, một trong những biến đổi oxy hóa phổ biến nhất trong tổn thương do đột biến gen, có khả năng gây ra hậu quả nghiêm trọng. Nồng độ ROS cao kích thích sự biểu hiện của các enzyme chống oxy hóa, làm giảm mức độ stress oxy hóa do đó ngăn chặn sự tương tác của ROS với DNA và giảm sự hình thành 8–OHdG. Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu hơn trước khi 8–OHdG có thể được coi là dấu ấn sinh học trong PCOS[11].

Dấu hiệu viêm

Nhiều nghiên cứu cho thấy ở phụ nữ

có PCOS các dấu hiệu viêm có mức độ gia tăng. Hàm lượng protein phản ứng C (CRP–một glycoprotein được sản xuất chủ yếu bởi gan, khi có tình trạng viêm cấp tính hay mô trong cơ thể bị phá hủy, gan sẽ kích thích sản xuất protein phản ứng C và làm tăng nhanh nồng độ protein này trong huyết thanh), các cytokine gây viêm và yếu tố hoại tử khối u (TNF–α) được tìm thấy ở dịch nang của phụ nữ có PCOS cao hơn khi so sánh với nhóm phụ nữ không có PCOS[12].

Yếu tố ức chế bệnh bạch cầu (LIF) là một cytokine đa năng và hoạt động như một yếu tố điều hòa cục bộ trong buồng trứng. Một số nghiên cứu cho thấy, nồng độ LIF trong huyết thanh và dịch nang của phụ nữ PCOS thấp hơn so với nhóm không có PCOS và có tương quan nghịch với nồng độ estradiol. Phụ nữ PCOS có nồng độ G–CSF (cytokine kích thích sự tăng sinh và biệt hóa tế bào bạch cầu hạt) trong cả huyết thanh và dịch nang tăng cao so với phụ nữ không có PCOS[13]. Biểu hiện mRNA Progranulin (PGRN một adipokine được chứng minh là có liên quan đến tình trạng viêm mãn tính mức độ thấp) trong tế bào hạt ở nang noãn của phụ nữ có PCOS cao hơn so với phụ nữ không có PCOS.

Các sản phẩm glycat hóa bền vững (Advanced glycation end–products – AGEs) là sản phẩm cuối cùng của phản ứng tạo liên kết ngang giữa đường và protein, lipid và acid nucleic. AGEs có thể tác động lên sự phát triển nang noãn bằng cách gắn vào các thụ thể tế bào. Ngược lại, thụ thể hòa tan AGEs (sRAGE) có thể gắn kết với AGEs để bảo vệ cơ thể khỏi các tác hại. AGEs được chứng minh có liên quan đến cơ chế sinh bệnh học của PCOS và nồng độ của chúng thường tăng cao trong phụ nữ có PCOS, mức sRAGE cao hơn trong dịch nang dự đoán nhu cầu về liều gonadotrophin thấp hơn, số lượng noãn chọc hút cao hơn và kết quả IVF tốt hơn ở nhóm không có PCOS[14].

Nội tiết tố

PCOS liên quan đến rối loạn chức năng phóng noãn ở phụ nữ gây mất cân bằng nội tiết tố. Nồng độ các hormone LH, testosterone, và hormone Anti–Müllerian (AMH) tăng cao là dấu hiệu đặc trưng của rối loạn điều hòa trục sinh dục có liên quan đến PCOS[15]. Trong đó hormone AMH được sản xuất bởi các tế bào hạt của nang noãn tiền hốc và nang noãn có hốc ở buồng trứng bắt đầu từ lúc thai 36 tuần tuổi. AMH phản ánh cả số nang noãn non đang phát triển và quần thể nang nguyên thủy hiện có trong buồng trứng của người phụ nữ. Do đó, AMH còn được xem là chỉ số đánh giá dự trữ buồng trứng, đồng thời có thể dự đoán được khả năng sinh sản của người phụ nữ trong hiện tại và tương lai. Phụ nữ có PCOS có xu hướng tăng nồng độ AMH song song với số lượng nang noãn. Theo nghiên cứu của Xin và cộng sự (2019), gonadotropin và sự phóng noãn được điều hòa bởi hệ thống KISS1/KISS1R, ở những phụ nữ có PCOS mức độ biểu hiện KISS1 tăng đáng kể trong các tế bào hạt–hoàng thể và có mối tương quan cao với nồng độ huyết thanh AMH[16].

Phụ nữ có PCOS thường có biểu hiện rối loạn cân bằng nội môi về glucose và năng lượng mức độ tuần hoàn của leptin (hormone có nguồn gốc từ tế bào mỡ) và insulin tăng lên, mức độ leptin thường tỷ lệ thuận với khối lượng mỡ trong cơ thể. Phụ nữ thừa cân mắc phải PCOS có biểu hiện tăng nồng độ irisin trong huyết thanh và dịch nang so với phụ nữ có cân nặng bình thường. Nồng độ irisin có mối tương quan thuận với chỉ số BMI, rối loạn lipid máu, số lượng noãn chọc hút và khả năng thụ tinh[17]. Cao và cộng sự (2021) đã nghiên cứu rằng, trong huyết thanh

và dịch nang của phụ nữ có PCOS nồng độ hormone kích thích tuyến giáp (TSH) cao hơn và mức độ biểu hiện thụ thể TSH cũng tăng lên. Cho thấy nồng độ TSH, cả trong huyết thanh và dịch nang của phụ nữ PCOS có mối tương quan nghịch với tốc độ trưởng thành noãn và tỷ lệ thụ tinh[18].

Cf–mtDNA so với cf–nDNA ở phụ nữ có PCOS

DNA không có tế bào (cfDNA) là các đoạn DNA được phân tán vào môi trường ngoại bào thông qua quá trình apoptosis, hoại tử và các cơ chế giải phóng tích cực, được cung cấp năng lượng từ cả nhân và ty thể. DNA ty thể (mtDNA) khác với DNA nhân (nDNA) ở một số điểm, chẳng hạn như độ dài, cấu trúc hóa học và số lượng bản sao. Không giống như DNA nhân được thừa hưởng từ cả bố và mẹ, DNA ty thể chỉ được di truyền từ mẹ. Nồng độ cfDNA trong dịch nang ở người được phát hiện có mối tương quan đáng kể với khả năng tồn tại, phát triển của noãn, phôi và là một công cụ chẩn đoán tiềm năng, không xâm lấn để nâng cao sự thành công của thụ tinh trong ống nghiệm (IVF).

Theo nghiên cứu của Georgia và cộng sự (2023), số lượng cf–nDNA trong dịch nang noãn của phụ nữ có PCOS gia tăng đáng kể và nồng độ cf–mtDNA trong phụ nữ có PCOS cũng cao hơn so với phụ nữ không có bệnh này, sự tích lũy mtDNA bất thường trong PCOS có thể làm tăng cf–mtDNA trong dịch nang[19].

Kim loại trong dịch nang

Một số kim loại được phát hiện trong dịch nang, chẳng hạn như Ca, Fe, Cu, Al và K có ảnh hưởng quan trọng đến chất lượng noãn và khả năng sinh sản. Hàm lượng của Cu, Zn, Al và Ca trong dịch nang thấp tạo điều kiện thuận lợi cho PCOS. Một nghiên cứu thực hiện bởi Sun và cộng sự (2019) cho thấy các thành phần nguyên tố vi lượng dịch nang khác nhau ở những phụ nữ có PCOS (cụ thể là Cu, Mg, Ca, Ti, As), do nồng độ đồng (Cu) cao hơn đáng kể[8]. Ngoài ra, nồng độ Cu trong dịch nang có mối tương quan thuận với nồng độ progesterone và testosterone trong dịch nang ở phụ nữ có PCOS[12].

Một số tác giả đã chứng minh mối tương quan giữa kim loại và PCOS. Cho thấy Al xuất hiện ở hơn 50% phụ nữ có PCOS, ngay cả ở nồng độ thấp và điều này là do tác động của các kim loại nặng, đây là nguyên nhân quan trọng nhất trong nguyên nhân của PCOS và độc tính của kim loại nặng cần được theo dõi ở phụ nữ để giảm nguy cơ mắc PCOS[20]. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy nồng độ Ca tăng cao tương quan với việc giảm số lượng noãn ở bệnh nhân PCOS. Theo nghiên cứu của Diaz và cộng sự (2023), thừa Fe và Ca sẽ làm giảm tỷ lệ phôi chất lượng tốt, thừa K sẽ làm giảm tỷ lệ phôi nang. Nếu K trên 237,18 mg/kg và Ca dưới 147,32 mg/kg thì những điều kiện này thuận lợi cho việc cấy phôi, nồng độ K cao và Cu thấp sẽ ảnh hưởng đến việc mang thai[21].

KẾT LUẬN

PCOS có tác động lớn trên toàn cầu, gây vô sinh và khiến nhiều cặp vợ chồng không thể thụ thai. Hiện nay, với những tiến bộ về khoa học và công nghệ, có thể phát hiện bệnh lý này ở giai đoạn đầu, cải thiện tiên lượng ở phụ nữ có hội chứng này để thực hiện hỗ trợ sinh sản. Nghiên cứu chuyên sâu về thành phần, quá trình trao đổi chất ở dịch nang là rất quan trọng để phân tích sâu hơn về các bệnh lý trong đó có PCOS cũng như khám phá các dấu ấn sinh học mới.

Dịch nang đã trở thành một nguồn thông tin thiết yếu vì đây là chất nền không xâm lấn, tập hợp những hiểu biết sinh học về

khả năng sinh sản, phản ánh những thay đổi trong môi trường vi mô của bệnh nhân. Các dấu ấn sinh học có trong dịch nang noãn là công cụ hứa hẹn trong chẩn đoán PCOS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liu R, Bai S, Zheng S, Zhu X, Zhang Y, Xu B, et al. Identification of the Metabolomics Signature of Human Follicular Fluid from PCOS Women with Insulin Resistance. Dis Markers. 2022 Mar 20;2022:6877541.
2. 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 Oxf Engl. 2004 Jan;19(1):41-7.
3. Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. J Assist Reprod Genet. 2018 May;35(5):735-51.
4. Wörheide MA, Krumsiek J, Kastenmüller G, Arnold M. Multi-omics integration in biomedical research – A metabolomics-centric review. Anal Chim Acta. 2021 Jan 2;1141:144-62.
5. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Am J Med. 2001 Dec;111(8):607-13.
6. Ban Y, Ran H, Chen Y, Ma L. Lipidomics analysis of human follicular fluid form normal-weight patients with polycystic ovary syndrome: a pilot study. J Ovarian Res. 2021 Oct 13;14(1):135.
7. Chen X, Lu T, Wang X, Sun X, Zhang J, Zhou K, et al. Metabolic alterations associated with polycystic ovary syndrome: A UPLC Q-Exactive based metabolomic study. Clin Chim Acta. 2020 Mar 1;502:280-6.
8. Sun Z, Chang HM, Wang A, Song J, Zhang X, Guo J, et al. Identification of potential metabolic biomarkers of polycystic ovary syndrome in follicular fluid by SWATH mass spectrometry. Reprod Biol Endocrinol RBE. 2019 Jun 11;17(1):45.
9. Naigaonkar A, Dadachanji R, Hinduja I, Mukherjee S. Altered redox status may contribute to aberrant folliculogenesis and poor reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. 2021 Oct;38(10):2609-23.
10. Tola EN, Köroğlu N, Ergin M, Oral HB, Turgut A, Erel Ö. The Role of Follicular Fluid Thiol/Disulphide Homeostasis in Polycystic Ovary Syndrome. Balk Med J. 2018 Jul 24;35(4):306-10.
11. Fabjan T, VrtaĂŤnik-Bokal E, Virant-Klun I, Bedenk J, Kumer K, Osredkar J. AntimĂĽllerian Hormone and Oxidative Stress Biomarkers as Predictors of Successful Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome, Endometriosis and Tubal Infertility Factor. Acta Chim Slov. 2020 Sep;67(3):885-95.
12. Wang Y, Huang R, Li X, Zhu Q, Liao Y, Tao T, et al. High concentration of chemerin caused by ovarian hyperandrogenism may lead to poor IVF outcome in polycystic ovary syndrome: a pilot study. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2019 Dec;35(12):1072-7.
13. Li Z, Zhu Y, Li H, Jiang W, Liu H, Yan J, et al. Leukaemia inhibitory factor in serum and follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome and its correlation with IVF outcome. Reprod Biomed Online. 2018 Apr 1;36(4):483-9.
14. Wang B, Hao M, Yang Q, Li J, Guo Y. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE): a potential protective role in polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. 2016 Jul;33(7):959-65.
15. Moreira MV, Vale-Fernandes E, Albergaria IC, Alves MG, Monteiro MP. Follicular fluid composition and reproductive outcomes of women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: A systematic review. Rev Endocr Metab Disord[Internet]. 2023 Jul 26[cited 2023 Nov 30]; Available from: https://link.springer.com/10.1007/s11154-023-09819-z
16. Hu KL, Zhao H, Min Z, He Y, Li T, Zhen X, et al. Increased Expression of KISS1 and KISS1 Receptor in Human Granulosa Lutein Cells-Potential Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2019 Nov;26(11):1429-38.
17. Bousmpoula A, Benidis E, Demeridou S, Kapeta-Kourkouli R, Chasiakou A, Chasiakou S, et al. Serum and follicular fluid irisin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation: correlation with insulin resistance and lipoprotein lipid profiles. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2019 Sep;35(9):803-6.
18. Gao H, Lu X, Huang H, Ji H, Zhang L, Su Z. Thyroid-stimulating hormone level is negatively associated with fertilization rate in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2021 Oct;155(1):138-45.
19. Tsirka G, Zikopoulos A, Papageorgiou K, Kostoulas C, Tsigkas I, Moustakli E, et al. The Ratio of cf-mtDNA vs. cf-nDNA in the Follicular Fluid of Women Undergoing IVF Is Positively Correlated with Age. Genes. 2023 Jul;14(7):1504.
20. Abudawood M, Tabassum H, Alanazi AH, Almusallam F, Aljaser F, Ali MN, et al. Antioxidant status in relation to heavy metals induced oxidative stress in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Sci Rep. 2021 Nov 1;11(1):22935.
21. Rodríguez-Díaz R, Blanes-Zamora R, Paz-Montelongo S, Gómez-Rodríguez J, Fiestas SR, González-Weller D, et al. The Influence of Follicular Fluid Metals on Assisted Reproduction Outcome. Biol Trace Elem Res. 2023 Nov;201(11):5069-82.