Review

Effect of N-acetylcysteine supplementation on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in infertile women: A systematic review of clinical trials

Mahsa Shirani[1], Mehran Nouri[2*], Gholamreza Askari[3]

1. MSc, Nutrition Sciences, Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. MSc, Health Sciences in Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3. Associate Professor, Nutrition Society, Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: Mehran_nouri71@yahoo.com

(Received 23 October 2018; Accepted 4 February 2019)

Abstract

PCOS is one of the most common endocrine abnormalities that affecting up to 10 % of women of childbearing age. Different drugs are used to treat this disorder, one of which is N-acetylcysteine (NAC), which has the ability to stimulate insulin secretion from pancreatic cells, as well as the regulation of insulin receptors at the erythrocyte level. The purpose of this study is to evaluate the effect of this supplement on insulin resistance, oxidative stress, and serum homocysteine levels in infertile women. By searching in the scientific databases of PubMed, Google Scholar, Science Direct, Scopus and Web of Science, using the N-Acetyl-L-cysteine, N-acetylcysteine, NAC, PCOS, Polycystic Ovary Syndrome and Polycystic Ovarian Syndrome keywords، studies that published between 1990 and 2018 were extracted. NAC has a potential for neutralizing free radicals due to its high Thiol group and can increase the activity of antioxidants such as glutathione peroxidase. A number of studies have shown that reducing insulin resistance is one of the mechanisms of NAC's function, which is similar to the mechanism of metformin function. It will induce ovulation in women with PCOS by inducing insulin sensitivity and antioxidant effects. Also, high levels of homocysteine can cause endothelial dysfunction due to the formation of active oxygen species, which is why NAC can act as a vascular protective agent against oxidative damage. NAC can play an important role in the PCOS recovery process by influencing various factors.

Keywords:Infertility, Polycystic Ovary Syndrome, N-Acetylcysteine, NAC.

Clin Exc 2019; 8(1-10) (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

بررسی تاثیر مکمل N-استیل سیستئین بر سندرم تخمدان پلی کیستیک در زنان نابارور: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی

مهسا شیرانی[۱]، مهران نوری[۲*]، غلامرضا عسگری[۳]

چکیده

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکرینی است که حدود ۱۰ درصد زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای درمان این اختلال داروهای مختلفی استفاده می‌شود که یکی از این داروها N-استیل‌سیستئین(NAC) هست که توانایی تحریک ترشح انسولین از سلول‌های پانکراسی و همچنین تنظیم گیرنده‌های انسولین در سطح اریتروسیت‌ها را داراست. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر این مکمل می‌تواند بر روی مقاومت انسولین، استرس اکسیداتیو، سطح هموسیستئین سرم در زنان نابارور می‌باشد. با جست‌وجو در پایگاه‌های علمی؛ PubMed، Google Scholar، Science Direct، Scopus و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های؛ N-Acetyl-L-cysteine, N-acetylcysteine NAC PCOS, Polycystic Ovary Syndrom و Polycystic Ovarian Syndrome مطالعات منتشرشده در بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ استخراج شدند. NAC به دلیل داشتن گروه تیول دارای پتانسیل بالقوه برای خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد بوده و می‌تواند سبب افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند گلوتاتیون پراکسیداز شود. تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که کاهش مقاومت به انسولین یکی از مکانیسم‌های عملکرد NAC می‌باشد که شبیه به مکانیسم عملکرد متفورمین می‌باشد. این ماده با ایجاد حساسیت به انسولین و تأثیر آنتی‌اکسیدانی باعث القا تخمک‌گذاری در زنان PCOS خواهد شد. همچنین سطوح بالای هموسیستئین می‌تواند در اثر ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن سبب ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیالی شود، به همین دلیل NAC می‌تواند به‌عنوان یک ماده محافظ عروق علیه آسیب اکسیداتیو عمل کند. NAC می‌تواند با تأثیر روی فاکتورهای مختلفی که در ناباروری نقش دارند می‌تواند در روند بهبودی PCOS نقش مهمی ایفا کند.

واژه‌های کلیدی: ناباروی، سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، N-استیل سیستئین.

مقدمه

براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی ناباروری از جمله اختلالات تولیدمثلی است که فرد بعد از ۱۲ ماه و یا حتی مدت‌زمان بیشتر با رابطه جنسی بدون پوشش و محافظ، قدرت باروری نداشته باشد(۱). از میان علل متعدد ناباروری، اختلالات تخمدانی با شیوع ۳۰-۱۸ درصدی شایع‌ترین دلیل ناباروری در زنان به‌حساب می‌آید. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکرین در زنان به حساب می‌آید که حدود ۱۰-۵ درصد زنان سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۲).

۱. کارشناسی ارشد، علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲. کارشناسی ارشد، علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳. دانشیار، تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
* نویسنده مسئول: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده علوم تغذیه، مرکز تحقیقات امنیت غذایی
E-mail: Mehran_nouri71@yahoo.com

تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۸/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۱۰/۱۲ تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۱۱/۱۵

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

این سندرم با اختلال در تخمک‌گذاری به‌موقع، افزایش سطح آندروژن در زنان، اختلالات قاعدگی و ناباروری همراه است. اغلب اوقات این اختلال با چاقی، مقاومت به انسولین و افزایش سطح انسولین همراه است(۳). شیوع این سندرم در جهان ۲۵-۴ درصد و در ایران ۱۲-۸ درصد تخمین زده شده است(۴).

طبق تعریف، این بیماری با وجود دو مورد از این عوامل تشخیص داده می‌شود: عدم تخمک‌گذاری و یا تخمک‌گذاری اندک، هیپرآندروژنمی، تشخیص تخمدان پلی‌کیستیک توسط سونوگرافی اولتراسونیک. این بیماری به‌صورت یک استعداد ژنتیکی در شخص وجود دارد که توسط عوامل محیطی مثل عادات غذایی، شیوه زندگی، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، تداخلات اندوکرینی و متابولیکی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. هیرسوتیسم، اختلالات قاعدگی و ناباروری از جمله شایع‌ترین عوارض این اختلال به‌حساب می‌آیند(۵). بعلاوه، از جمله عوارض طولانی‌مدت در ارتباط با این سندرم می‌توان به هیپرپلازی تخمدان‌ها، سرطان، دیابت نوع دو، پرفشاری خون و دیس لیپیدمی اشاره کرد(۶).

تخمدان از نظر متابولیکی یک عضو فعال است، از این رو به‌طور مداوم تحت تأثیر انواع استرس‌ها می‌باشد. برای مثال در شرایط پاتولوژیکی مانند تخمدان پلی‌کیستیک نیز استرس اکسیداتیو بیش‌ازحد ممکن است به هیپرپلازی مزانشیم تخمدان کمک کند. بعلاوه، ROS می‌تواند باعث آسیب به DNA اپیتلیوم تخمدانی یا آپوپتوز سلولی شود. وضعیت اکسیداتیوی سلول نیز می‌تواند رشد فولیکولی، تشکیل جسم زرد، تمایز آندومتری و رشد جنینی را تعدیل کند(۷).

برای درمان این اختلال داروهای مختلفی استفاده می‌شود، از جمله این داروها می‌توان به کلومیفن‌سیترات اشاره کرد که به‌عنوان نخستین خط درمانی برای القا تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به این سندروم به کار می‌رود. داروی مصرفی دیگر متفورمین می‌باشد که از طریق ایجاد حساسیت به انسولین عمل می‌کند. یکی از داروهایی که امروزه تجویز می‌شود N-استیل‌سیستئین است(۸). N-استیل‌سیستئین فرم استیله‌شده هر دو اسیدآمینه L-سیستئین و فرم احیاشده گلوتاتیون است. این ماده توانایی تحریک ترشح انسولین از سلول‌های پانکراسی و همچنین تنظیم گیرنده‌های انسولین در سطح اریتروسیت‌ها را دارد(۹). بعلاوه، این ماده یک ترکیب آنتی‌اکسیدان قوی و عامل بالقوه در درمان سرطان و سایر بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو می‌باشد. عمده فعالیت NAC به سبب گروه سولفیدریل می‌باشد که توانایی افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز را دارد و باعث محافظت سلول و غشا آن در برابر عوامل اکسیداتیو می‌شود(۱۱-۱۰). این ماده توانایی پاک‌سازی سلول، سم‌زدایی و کاهش سطوح سرمی هموسیستئین را نیز دارد. شواهد نشان می‌دهد که سطوح بالای هموسیستئین می‌تواند در اثر ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن سبب ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیالی شود، به همین دلیل NAC می‌تواند به‌عنوان یک ماده محافظ عروق علیه آسیب اکسیداتیو عمل کند(۱۳-۱۲).

در مطالعات تأثیر این دارو موردبررسی قرار گرفت. در یک مطالعه که NAC در کنار Letrozole در نظر گرفته شد نشان داد که مصرف NAC ایمن بوده و در کنار داروی Letrozole به‌خوبی تحمل می‌شود و می‌تواند میزان بارداری را در زنان افزایش دهد(۱۴). همچنین در مطالعه دیگری که این دارو به افرادی که به کلومیفن مقاوم بودند در نظر گرفته شد نشان داد که مصرف NAC همراه با داروی کلومیفن نسبت به گروه دارونما همراه با کلومیفن، میزان تخمک‌گذاری و بارداری را در زنان بهبود بخشید(۱۵).

با توجه به نتایج ضدونقیض مطالعات مختلف، هدف مطالعه حاضر مروری کارآزمایی های بالینی انجام‌شده در این زمینه و بررسی تأثیری که این مکمل می‌تواند بر روی مقاومت انسولین، استرس اکسیداتیو، سطح هموسیستئین سرم، گلوتاتیون و ناباروری داشته باشد و همچنین رسیدن به جمع‌بندی کلی در رابطه با تأثیر NAC در افراد مبتلا به PCOS می‌باشد.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

روش کار

با جست‌وجو در پایگاه‌های علمی PubMed، Google Scholar، Science Direct، Scopus و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های N-Acetyl-L-cysteine, N-acetylcysteine, NAC, PCOS, polycystic ovary syndrome و Polycystic Ovarian Syndrome مطالعات منتشرشده در بین سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۰ استخراج شدند. تعداد کل مقالات یافت شده ۲۸ عدد بود که از این بین دو مقاله به علت تکراری بودن کنار گذاشته شدند. عنوان و چکیده ۲۶ مقاله باقی‌مانده موردبررسی اولیه قرار گرفت؛ در این بررسی ۹ مقاله به سبب مرتبط نبودن با موضوع موردنظر کنار گذاشته شدند. این مطالعه‌ی مروری با هدف بررسی مقالات مداخله‌ای و کارآزمایی بالینی صورت گرفت و مطالعاتی که مکمل NAC در نظر گرفته شد وارد مطالعه شدند، بنابراین انواع دیگر مطالعات از جمله مطالعات مقطعی، مروری، مشاهده‌ای، متا آنالیز و غیره حذف شدند. در مرحله بعدی از بررسی ۱۷ مقاله باقی‌مانده به‌طور دقیق و کامل مطالعه شدند که از میان آن‌ها دو مقاله که معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند حذف شدند و درنهایت تعداد ۱۵ مقاله که کاملاً مطابق با معیارهای موردنظر در مطالعه بودند انتخاب‌شده و مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند(جدول شماره ۱).

یافته‌ها

مطالعاتی که بیشترین ارتباط را با موضوع موردنظر داشتند موردمطالعه قرار گرفتند و گروه موردمطالعه، نوع مداخله، مدت مداخله و نتایج حاصل از هر مطالعه استخراج و به ترتیب سال انجام مطالعه از جدید به قدیم در جدول زیر گزارش‌شده است.

بحث و مکانیسم‌ها

تأثیر N-استیل سیستئین بر PCOS در چند زمینه قابل‌بررسی است: طبق مطالعات انجام‌شده NAC منبع گروه سولفیدریل در سلول‌ها می‌باشد که توانایی پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد را از طریق واکنش با گونه‌های فعال اکسیژن، مثل رادیکال هیدروکسیل دارد. این ماده توانایی عبور از غشا پلاسمایی سلول را داشته و به‌عنوان یک منبع جایگزین برای تأمین ذخایر سلولی گلوتاتیون عمل می‌کند. H2O2 درگذشته به‌عنوان یک پیام‌رسان داخلی محرک فاکتور رشد مشتق از پلاکت[1] در سلول‌های عضله صاف ماهیچه عروق شناخته‌شده است. اتصال PDGF با گیرنده‌اش سبب شکل‌گیری رادیکال پراکسیل خواهد شد و این فرآیند توسط بیان آنزیم کاتالاز داخل سلولی مهار می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که آنتی‌اکسیدان‌ها به‌ویژه ترکیبات حاوی گروه تیول مثل NAC قادر به تقلید تأثیر مهارکنندگی کاتالاز بوده و می‌توانند سبب توقف واکنش‌های آبشاری پروتئین کیناز شوند. NAC دارای پتانسیل بالقوه برای خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد است و حاوی تعداد زیادی گروه تیول(مثل گلوتاتیون) بوده و می‌تواند سبب افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند گلوتاتیون پراکسیداز شود(۳۰-۲۹).

در مطالعه انجام‌شده توسط احمد نصر و همکاران در سال ۲۰۰۹ روی ۶۰ زن مبتلا به PCOS که به داروی کلومیفن‌سیترات مقاوم بودند، نتایج افزایش چشمگیری در میزان تخمک‌گذاری و بارداری در گروه NAC در مقایسه با دارونما نشان داد. میزان سقط‌جنین در این گروه کمتر و میزان تولد زنده در مقایسه با دارونما بالاتر بود. از جمله نقاط قوت این مطالعه می‌توان به دو سو کور بودن این مطالعه اشاره کرد و همچنین پایین بودن حجم نمونه از نقاط ضعف این مطالعه به‌حساب می‌آید(۲۷). از سویی در مطالعه انجام‌شده توسط بهروزی و همکاران در سال ۲۰۱۶ روی ۹۰ زن مبتلا به PCOS نشان داد NAC برای القا تخمک‌گذاری و ایجاد بارداری در زنان مبتلا به PCOS که کاندید کاشت جنین داخل رحم هستند بی‌تأثیر بوده و به‌عنوان داروی مکمل کلومیفن‌سیترات توصیه نمی‌شود. از نقاط ضعف این مطالعه می‌توان به استفاده از سایر داروها در کنار مکمل اشاره کرد، اما مناسب بودن تعداد

[1]. PDGF

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

نمونه‌ها از نقاط قوت این مطالعه به‌حساب می‌آید(۱۸). کارآزمایی بالینی دیگری که در سال ۲۰۱۷ توسط چراغی و همکاران به مدت ۶ هفته روی ۸۰ زن مبتلا به PCOS تحت درمان ICSI انجام شد نیز نشان داد مصرف NAC سبب بهبود کیفیت تخمک در افراد PCOS می‌شود.

تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که کاهش مقاومت به انسولین یکی از مکانیسم‌های عملکرد NAC می‌باشد که شبیه به مکانیسم عملکرد متفورمین می‌باشد. در واقع این فرضیه مطرح است که این ماده با ایجاد حساسیت به انسولین و تأثیر آنتی‌اکسیدانی باعث القا تخمک‌گذاری در زنان PCOS خواهد شد(۳۱). علاوه بر ایجاد حساسیت به انسولین و کاهش سطح آندروژن‌ها مکانیسم‌های دیگری برای NAC مطرح است. از جمله این که فعالیت آنتی‌اکسیدانی، مهار متابولیسم فسفولیپیدها، مهار آزاد شدن سیتوکین‌های پیش التهابی و مهار فعالیت پروتئازها ممکن است باعث افزایش تولید فولیکول و میزان تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به PCOS شود(۱۲).

کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکوری که توسط صالح پور و همکاران در سال ۲۰۱۲ روی ۱۸۰ زن نابارور مبتلا به PCOS انجام گرفت نشان داد که میزان تخمک‌گذاری در گروهی که NAC همراه با کلومیفن‌سیترات دریافت کردند به ۴۵ درصد افزایش یافت، همچنین ضخامت آندومتر و نرخ بارداری در این گروه بهبود یافت(۱۵). مطالعه Oner و همکاران نوعی کارآزمایی آینده‌نگر در سال ۲۰۱۱ روی ۱۰۰ زن مبتلا به PCOS با هدف بررسی تأثیرات بالینی، هورمونی و متابولیک NAC بود این مطالعه نشان داد هر دو ماده متفورمین و NAC تأثیرگذاری یکسان و چشمگیری بر کاهش BMI، هیرسوتیسم، سطوح آزاد تستوسترون، هیپرآندوژنیسم، هیپرانسولینمیا و اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به PCOS داشتند. تأثیر این دو ماده بر حساسیت انسولین ارتباطی با سطح TNF-α ندارد. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به دو سوکور بودن و حجم نمونه مناسب اشاره کرد(۲۵).

در کارآزمایی بالینی انجام‌شده توسط جوان منش و همکاران که به‌صورت دو سوکور روی ۹۳ زن مبتلا به PCOS در سال ۲۰۱۵ انجام شد، مشخص شد NAC می‌تواند برای بهبود پروفایل لیپیدی، قندخون ناشتا و سطح انسولین ناشتا نیز بهتر از متفورمین عمل کند، اما سطح تری‌گلیسرید و توتال کلسترول بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت. بااین‌حال سطح HDL در گروه NAC بالاتر بود. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به مدت‌زمان مکمل‌یاری و حجم نمونه مناسب اشاره کرد(۲۱).

درکارآزمایی بالینی تصادفی توسط چراغی و همکاران در سال ۲۰۱۴ که روی ۸۰ زن مبتلا به PCOS که تحت درمان ICSI (تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم) نشان داد با در نظر گرفتن عوارض جانبی مصرف هم‌زمان NAC و متفورمین، تجویز همزمان این دو با هم برای القا تخمک‌گذاری در افراد تحت ICSI مؤثر سودمند نیست و تجویز این دو دارو سبب بهبود وضعیت این افراد نمی‌شود. پایین بودن حجم نمونه و همچنین مدت‌زمان اندک از جمله نقاط ضعف این مطالعه به‌حساب می‌آیند(۲۲). مطالعه انجام‌شده توسط ابوحسیم و همکاران که کارآزمایی بالینی تصادفی روی ۱۹۲ زن مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن‌سیترات بود، نشان داد ترکیب دو داروی متفورمین و کلومیفن‌سیترات موثرتر از ترکیب کلومیفن‌سیترات و NAC برای ایجاد تخمک‌گذاری و بارداری در زنان مقاوم به کلومیفن‌سیترات عمل می‌کند. از سویی در این مطالعه سطح پروژسترون سرم موردبررسی قرار گرفت و مشخص شد که سطوح پروژسترون سرم در روزهای ۲۳-۲۱ سیکل به‌طور چشمگیری در زنان دریافت‌کننده کلومیفن‌سیترات به همراه متفورمین بالاتر از گروه دریافت‌کننده کلومیفن‌سیترات و NAC بود. از نقاط ضعف آن می‌توان به استفاده هم‌زمان از دارو کنار مکمل اشاره کرد(۲۶).

از سویی دیگر تأثیر مکمل NAC بر کاهش سطح هموسیستئین قابل‌بررسی است. NAC مشتقی از اسیدآمینه ال-سیستئین و حاوی گروه سولفیدریل می‌باشد و ازاین‌رو سبب افزایش ساخت گلوتاتیون از طریق جایگزین کردن

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

گروه سولفیدریل می‌شود. گلوتاتیون به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی دارای توانایی پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد است. از طرفی افزایش تولید گلوتاتیون منجر به کاهش سطح خونی هموسیستئین خواهد شد. شواهد نشان می‌دهد که سطوح بالای هموسیستئین می‌تواند در اثر ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن سبب ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیالی شود، به همین دلیل NAC می‌تواند به‌عنوان یک ماده محافظ عروق علیه آسیب اکسیداتیو عمل کند(۳۲).

در کارآزمایی بالینی انجام‌شده توسط نعمتی و همکاران در سال ۲۰۱۷ روی ۱۰۸ زن مبتلا به PCOS که تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که متفورمین یا NAC دریافت می‌کردند نیز نشان داد؛ پس از گذشت ۸ هفته از شروع مطالعه متغیرها بین دو گروه هیچ تغییر چشمگیری نشان نداد، اما بعد از ۱۲ هفته تأثیر NAC بر هیرسوتیسم و سطح FBS به‌طور چشمگیری بیش از متفورمین بود. پس از سیکل اول و دوم میزان تخمک‌گذاری و بارداری در گروه گیرنده NAC تا حدودی بالاتر از گروه گیرنده متفورمین بود. در مجموع در مقایسه با متفورمین تجویز NAC به‌عنوان مکمل کلومیفن‌سیترات می‌تواند سبب بهبود پروفایل هورمون‌ها و هیپرانسولینمی و تنظیم هموسیستئین شود(۱۷).

نتیجه‌گیری

ناباروری به‌عنوان یکی از مشکلات سلامت عمومی جامعه حاضر مطرح می‌باشد و مطالعات نشان می‌دهند که با توجه به تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها در خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و بهبود کیفیت تخمک و بقا آن، پیشنهاد می‌شود استفاده از منابع غذایی آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله میوه و سبزی‌ها افزایش یابد. از طرفی در این مطالعه مروری مشخص شد که بیشتر مطالعات(۱۲ مطالعه) تائید کننده تأثیر آنتی‌اکسیدانی NAC هستند، از سویی کلیه مطالعات بررسی‌شده روی انسان انجام‌شده بود و فاکتورهای ورود و عدم ورود افراد به مطالعه در اکثر مطالعات یکسان بود. به نظر می‌رسد این ماده به‌عنوان یک داروی ایمن و بی‌خطر مطرح است که عارضه خاصی از مصرف آن گزارش نشده است؛ از این رومی توان آن را به‌عنوان یک داروی مکمل برای افزایش شانس باروری، بهبود تخمک‌گذاری، بهبود پروفایل لیپیدی، مقاومت به انسولین در زنان مبتلابه PCOS در نظر گرفت، اما با توجه به اینکه دوز مصرف و مدت مداخله در مطالعات مختلف تفاوت داشت، بهتر است برای تعیین حداقل دوز مؤثر این مکمل و اینکه آیا مصرف منابع غذایی NAC می‌تواند تأثیر چشمگیری بر کیفیت تخمک‌گذاری و میزان باروری در این زنان داشته باشد یا خیر نیز مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

جدول شماره ۱: مطالعات انسانی

نام نویسنده	سال	افراد مطالعه	نوع مداخله	مدت مداخله	نتایج
مستأجران و همکاران(۱۴)	۲۰۱۸	۱۳۰ زن مبتلا به PCOS در دو گروه	**گروه اول:** ۵ میلی‌گرم لتروزول + ۱,۲ میلی‌گرم NAC **گروه دوم:** ۵ میلی‌گرم لتروزول + پلاسبو	از روز سوم قاعدگی به مدت ۵ روز	میزان تخمک‌گذاری و بارداری در گروه اول به‌طور معناداری بالاتر بود، در نتیجه NAC به‌عنوان یک داروی ایمن در کنار Letrozole می‌تواند سبب افزایش نرخ بارداری در زنان PCOS شود.
چراغی و همکاران(۱۶)	۲۰۱۷	۸۰ زن مبتلا به PCOS تحت درمان ICSI	**گروه اول:** پلاسبو **گروه دوم:** ۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین **گروه سوم:** ۶۰۰ میلی‌گرم NAC **گروه چهارم:** متفورمین + NAC	۶ هفته	مصرف NAC سبب بهبود کیفیت تخمک در افراد PCOS می‌شود.
نعمتی و همکاران(۱۷)	۲۰۱۷	۱۰۸ زن مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن-سیترات در دو گروه	۱۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین در روز و یا ۱۸۰۰ میلی‌گرم NAC در روز	۱۲ هفته	پس از گذشت ۸ هفته از شروع مطالعه متغیرها بین دو گروه هیچ تغییر چشمگیری نشان نداد، اما بعد از ۱۲ هفته تأثیر NAC بر هیرسوتیسم و سطح FBS به طور چشمگیری بیش از متفورمین بود. در مجموع در مقایسه با متفورمین، تجویز NAC به‌عنوان مکمل کلومیفن‌سیترات می‌تواند سبب بهبود پروفایل هورمون‌ها و هیپرانسولینمی شود.
بهروزی لک و همکاران(۱۸)	۲۰۱۶	۹۷ زن مبتلا به PCOS در دو گروه	**گروه اول:** ۵ میلی‌گرم لتروزول + ۱,۲ گرم NAC + ۱۰۰ میلی‌گرم کلومیفن‌سیترات (CC) **گروه دوم:** ۵ میلی‌گرم لتروزول + پلاسبو + ۱۰۰ میلی‌گرم کلومیفن‌سیترات (CC)	به مدت ۵ روز طی ۹ تا ۱۱ سیکل	NAC برای القا تخمک‌گذاری و ایجاد بارداری در زنان مبتلا به PCOS که کاندید کاشت جنین داخل رحم هستند بی‌تأثیر بوده و به‌عنوان داروی مکمل کلومیفن‌سیترات توصیه نمی‌شود.
کوث و همکاران(۱۹)	۲۰۱۵	سه گروه ۱۷ نفری: -گروه کنترل -گروه بیمار یا دارای PCOS -گروه درمان	افراد گروه درمان که مبتلا به PCOS نیز بودند روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم NAC دریافت می‌کردند.	۶ هفته	NAC سبب کاهش استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، سطوح سیتوکین،کاهش ورود کلسیم از طریق کانال TRPV1 خواهد شد که نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو و کانال TRPV1 نقش کلیدی در اتیولوژی PCOS ایفا می‌کند.
ماجد و همکاران(۱۹)	۲۰۱۵	۱۲۰ زن مبتلا به PCOS در سه گروه	**گروه اول:** CC (۱۰۰میلی‌گرم) **گروه دوم:** CC(۱۰۰ میلی‌گرم + ۱,۲ گرم NAC **گروه سوم:** CC (۱۰۰میلی‌گرم) + متفورمین (۵۰۰ میلی‌گرم)	از روز سوم تا هفتم قاعدگی برای سه سیکل متوالی	NAC به‌عنوان یک مکمل کنار داروی کلومیفن‌سیترات می‌تواند باعث بهبود تخمک‌گذاری و افزایش میزان بارداری شود و تأثیرات سودمندی بر ضخامت آندومتر دارد.
جوان منش و همکاران(۲۱)	۲۰۱۵	۴۶ نفر در گروه اول و ۴۸ نفر در گروه دوم	**گروه اول:** ۶۰۰ میلی‌گرم NAC در روز (سه بار در روز) **گروه دوم:** ۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین (۳ بار در روز)	۲۴ هفته درمان	NAC می‌تواند برای بهبود پروفایل لیپیدی، قندخون ناشتا و سطح انسولین ناشتا نیز بهتر از متفورمین عمل کند، اما سطح تریگلیسرید و توتال کلسترول بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت. بااین‌حال سطح HDL در گروه NAC بالاتر بود.
چراغی و همکاران(۲۲)	۲۰۱۴	۸۰ زن مبتلا به PCOS تحت درمان ICSI در چهار گروه	**گروه اول:** ۶۰۰ میلی‌گرم NAC در روز (سه بار در روز) **گروه دوم:** ۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین در روز (سه بار در روز) **گروه سوم:** متفورمین + NAC گروه چهارم: پلاسبو	از روز سوم قاعدگی تا تخمک‌گذاری	با در نظر گرفتن عوارض جانبی مصرف هم‌زمان این دو دارو این نتیجه حاصل شد که تجویز هم‌زمان این دو با هم برای القا تخمک‌گذاری در افراد تحت ICSI مؤثر سودمند نیست.
چراغی و همکاران(۲۳)	۲۰۱۴	۶۰ زن مبتلا به PCOS در چهار گروه	**گروه اول:** ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز متفورمین **گروه دوم:** ۱۸۰۰ میلی‌گرم در روز NAC **گروه سوم:** متفورمین + NAC **گروه چهارم:** پلاسبو	۶ هفته	NAC سبب بهبود کیفیت تخمک و جنین خواهد شد و می‌تواند به‌عنوان یک جایگزین برای متفورمین استفاده شود که برخلاف نتایج اغلب مطالعات می‌باشد.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

نام نویسنده	سال	افراد مطالعه	نوع مداخله	مدت مداخله	نتایج
ساچینلی و همکاران(۲۴)	۲۰۱۴	گروه اول: ۴۷ زن مبتلا به PCOS و دارای مقامت به انسولین گروه دوم: ۴۸ زن مبتلا به pcos و حساس به انسولین	افراد هر دو گروه: فولیک اسید: ۲۰۰ میکروگرم اینوزیتول: ۲۰۰۰ میلی‌گرم NAC:۶۰۰ میلی‌گرم هر یک‌دو بار در روز	۱۲ ماه	در هر دو گروه میزان تخمک‌گذاری افزایش داشت و تفاوت معناداری بین دو گروه دیده نشد. صرف‌نظر از مقاومت به انسولین، ترکیب این سه ماده سبب بهبود تخمک‌گذاری در افراد مبتلا به PCOS خواهد شد. بنابراین NAC مکانیسمی فراتر از ایجاد حساسیت به انسولین (غیر مرتبط با انسولین) دارد؛ که سبب بهبود وضعیت حتی در افرادی که HoMA-Index در آن‌ها منفی است خواهد شد.
صالح پور و همکاران(۱۵)	۲۰۱۲	۱۸۰ زن مبتلا به PCOS در دو گروه	**گروه اول:** کلومیفن‌سیترات ۱۰۰ میلی‌گرم+ ۱,۲ میلی‌گرم NAC **گروه دوم:** کلومیفن‌سیترات ۱۰۰ میلی‌گرم + پلاسبو	از روز سوم تا هفتم قاعدگی	NAC یک داروی ایمن بوده و به‌خوبی تحمل می‌شود و می‌تواند در کنار سیترات برای بهبود تخمک‌گذاری و افزایش میزان بارداری استفاده شود. بعلاوه می‌تواند تأثیرات سودمندی بر ضخامت رحم بگذارد.
Oner و همکاران(۲۵)	۲۰۱۱	۱۰۰ زن مبتلا به PCOS در دو گروه	**گروه اول:** ۶۰۰ میلی‌گرم NAC در روز (سه بار در روز) **گروه دوم:** ۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین (۳ بار در روز)	۲۴ هفته	هر دو ماده متفورمین و NAC تأثیرگذاری یکسان و چشمگیری بر هیپرآندوژنیسم، هیپرانسولینمیا، و اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به PCOS داشتند. تأثیر این دو ماده بر حساسیت انسولین ارتباطی با سطح TNF-α ندارد.
ابوحسیم و همکاران(۲۶)	۲۰۱۰	۱۹۲ زن مبتلا به PCOSدر دو گروه	**گروه اول:** کلومیفن‌سیترات (۱۰۰ میلی‌گرم) + ۱,۸ گرم NAC **گروه دوم:** کلومیفن‌سیترات (۱۰۰ میلی‌گرم) + ۱,۵ گرم متفورمین	۳ ماه	ترکیب دو داروی متفورمین و کلومیفن‌سیترات مؤثرتر از ترکیب کلومیفن‌سیترات و NAC برای ایجاد تخمک‌گذاری و بارداری در زنان مقاوم به کلومیفن‌سیترات عمل می‌کند.
نصر و همکاران(۲۷)	۲۰۰۹	۶۰ زن مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن در دو گروه مداخله و کنترل	**گروه اول:** ۱,۲ گرم در روز NAC **گروه دوم:** پلاسبو	به مدت ۵ روز بعد از روز ۳ قاعدگی(برای ۱۲ سیکل متوالی)	افزایش چشمگیری در میزان تخمک‌گذاری و بارداری در گروه NAC در مقایسه با دارونما دیده شد. میزان سقط‌جنین در این گروه کمتر و میزان تولد زنده در مقایسه با دارونما بالاتر بود.
Rizk و همکاران(۲۸)	۲۰۰۵	۱۵۰ زن مبتلا به PCOS در دو گروه	**گروه اول:** ۱,۲ گرم در روز NAC **گروه دوم:** کلومیفن‌سیترات (۱۰۰ میلی‌گرم)	به مدت ۵ روز پس از گذشت ۳ روز از قاعدگی	ترکیب NAC و کلومیفن‌سیترات ایمن بوده و به‌خوبی تحمل می‌شود و میزان تخمک‌گذاری و بارداری در زنان PCOS را افزایش داد.

References

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Human reproduction (Oxford, England). 2005;20(5):1144-1147.
2. Yavasoglu I, Kucuk M, Coskun A, Guney E, Kadikoylu G, Bolaman Z . Polycystic ovary syndrome and prolactinoma association. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2009;48(8):611-613.
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome. The New England journal of medicine. 1995;333(13):853-861.
4. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. Human reproduction update. 2009;15(4):477-488.
5. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(6):2745-2749.
6. Kitzinger C, Willmott J. 'The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. Social science & medicine. 2002;54(3):349-361.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

7. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nature Reviews Endocrinology. 2011;7(4):219.
8. Liu J, Liu M, Ye X, Liu K, Huang J, Wang L, et al. Delay in oocyte aging in mice by the antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC). Human reproduction. 2012;27(5):1411-1420.
9. Fulghesu AM, Ciampelli M ,Muzj G, Belosi C, Selvaggi L, Ayala GF, et al. N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2002;77(6):1128-1135.
10. Fulghesu AM, Ciampelli M, Muzj G, Belosi C, Selvaggi L, Ayala GF, et al. N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2002;77(6):1128-1135.
11. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson UJ. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. Diabetologia. 1997;40(1):7-14.
12. Lappas M, Permezel M, Rice GE. N-Acetyl-cysteine inhibits phospholipid metabolism, proinflammatory cytokine release, protease activity, and nuclear factor-κB deoxyribonucleic acid-binding activity in human fetal membranes in vitro. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(4):1723-1729.
13. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst (e) inemia in humans. Circulation. 1999;100(11):1161-1168.
14. Mostajeran F, Tehrani HG, Rahbary B. N-Acetylcysteine as an Adjuvant to Letrozole for Induction of Ovulation in Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Advanced biomedical research. 2018;7:100.
15. Salehpour S, Sene AA, Saharkhiz N, Sohrabi MR, Moghimian F. N-acetylcysteine as an adjuvant to clomiphene citrate for successful induction of ovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2012;38(9):1182-1186.
16. Cheraghi E, Soleimani Mehranjani M, Shariatzadeh SMA, Nasr Esfahani MH, Alani B. N-Acetylcysteine Compared to Metformin, Improves The Expression Profile of Growth Differentiation Factor-9 and Receptor Tyrosine Kinase c-Kit in The Oocytes of Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. International journal of fertility & sterility. 2018;11(4):270-278.
17. Nemati M, Nemati S, Taheri AM, Heidari B. Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2017;46(7):579-585.
18. Behrouzi Lak T, Hajshafiha M, Nanbakhsh F, Oshnouei S. N-acetyl cysteine in ovulation induction of PCOS women underwent intrauterine insemination: An RCT. International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran). 2017;15(4):203-208.
19. Kose SA, Naziroglu M. N-acetyl cysteine reduces oxidative toxicity, apoptosis, and calcium entry through TRPV1 channels in the neutrophils of patients with polycystic ovary syndrome. Free radical research. 2015;49(3):338-346.
20. Maged AM, Elsawah H, Abdelhafez A, Bakry A, Mostafa WA. The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2015;31(8):635-638.
21. Javanmanesh F, Kashanian M, Rahimi M, Sheikhansari N. A comparison between the effects of metformin and N-acetyl cysteine

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

(NAC) on some metabolic and endocrine characteristics of women with polycystic ovary syndrome. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2016;32(4):285-289.

22. Cheraghi E, Soleimani Mehranjani M, Shariatzadeh MA, Nasr Esfahani MH, Ebrahimi Z. Co-Administration of Metformin and N-Acetyl Cysteine Fails to Improve Clinical Manifestations in PCOS Individual Undergoing ICSI. International journal of fertility & sterility. 2014;8(2):119-128.
23. Cheraghi E, Mehranjani MS, Shariatzadeh MA, Esfahani MH, Ebrahimi Z. N-Acetylcysteine improves oocyte and embryo quality in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: an alternative to metformin. Reproduction, fertility, and development. 2016;28(6):723-731.
24. Sacchinelli A, Venturella R, Lico D, Di Cello A, Lucia A, Rania E, et al. Corrigendum to "The Efficacy of Inositol and N-Acetyl Cysteine Administration (Ovaric HP) in Improving the Ovarian Function in Infertile Women with PCOS with or without Insulin Resistance". Obstetrics and gynecology international. 2014;141020.
25. Oner G, Muderris, II .Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin vs N-acetyl-cysteine in women with polycystic ovary syndrome. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2011;159(1):127-131.
26. Abu Hashim H, Anwar K, El-Fatah RA. N-acetyl cysteine plus clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in treatment of clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized trial. Journal of women's health (2002). 2010;19(11):2043-2048.
27. Nasr A. Effect of N-acetyl-cysteine after ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant PCOS women: a pilot study. Reprod Biomed Online. 2010;20(3):403-409.
28. Rizk AY, Bedaiwy MA, Al-Inany HG. N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2005;83(2):367-370.
29. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. Cellular and molecular life sciences : CMLS. 2003;60(1):6-20.
30. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, Irani K, Finkel T. Requirement for generation of H2O2 for platelet-derived growth factor signal transduction. Science (New York, NY). 1995;270(5234):296-299.
31. Badawy A, State O, Abdelgawad S. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a cross-over trial. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2007;86(2):218-222.
32. Norman, R.J. Metformin—Comparison with Other Therapies in Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. 89(10):4797-4800.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2025-08-24]