



## Literature Review: Stres Oksidatif dan Reproduksi Wanita

**Ramdiana<sup>1</sup>, Legiran<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Magister Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, Indonesia

### Abstrak

Ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif, dengan pembentukan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang berlebihan atau ketika mekanisme pertahanan antioksidan melemah. Sistem pertahanan antioksidan alami tubuh akan kalah bila produksi ROS berlebih, menciptakan lingkungan yang tidak sesuai untuk reaksi fisiologis wanita. Artikel ini bertujuan meninjau literatur yang tersedia saat ini tentang peran stres oksidatif dalam proses fisiologis reproduksi yang menguntungkan dan merugikan wanita. Metode yang digunakan adalah *Systematic Literature Review* menggunakan alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) dengan mengumpulkan artikel, sesuai yang didapat dari database *PubMed*, *Science Direct* dan *Cochrane* dengan kata kunci "oxidative stress", "estrogen", "female reproductive health", "ovulation" dari hasil analisis dipilih 6 artikel yang sesuai kriteria. Kesimpulannya adalah Estrogen terlibat dalam respon stres yang menguntungkan wanita, dan juga terlibat dalam resistensi wanita terhadap penyakit. Telah begitu banyak penelitian yang membuktikan keterkaitan stres oksidatif dan reproduksi wanita yang menyebabkan timbulnya keluhan patologis seperti endometriosis, dismenore, komplikasi kehamilan, *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS), infertilitas, menopause dan lain-lain.

**Kata Kunci** : Estrogen, reproduksi wanita, stres oksidatif.

### Abstract

The imbalance production pro-oxidant and antioxidant that occurs during weak antioxidant defense system forms excessive *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) that triggers oxidative stress. The antioxidant defense system is compromised when ROS are overproduced, creating unfavorable female physiological reactions. This article reviews the literatures on how oxidative stress affects female reproductive physiological processes. In this *Systematic Literature Review*, six journal articles were selected from *PubMed*, *Science Direct* dan *Cochrane* databases using keywords "oxidative stress", "estrogen", "female reproductive", "ovulation". The results show that Estrogen is involved in positive stress responses and disease resistance in women. Prior studies have identified the relationship between oxidative stress and female reproduction in causing pathological complaints including endometriosis, dysmenorrhea, pregnancy complications, polycystic ovarian syndrome (PCOS), infertility, menopause and others.

**Keywords**: Estrogen, female reproductive, oxidative stress.

**Korespondensi\***: Legiran, Fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, Indonesia, Bukit Besar, Jl. Sriwijaya Negara, Bukit Lama, Kec. Ilir Barat I, Kota Palembang, Sumatera Selatan 30139, Email: [dr.legiran@fk.unsri.ac.id](mailto:dr.legiran@fk.unsri.ac.id).

<https://doi.org/10.33221/jikm.v12i03.1968>

Received : 11 Juni 2022 / Revised : 21 Desember 2022/ Accepted : 16 Maret 2023

Copyright © 2023, Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat, p-ISSN: 2252-4134, e-ISSN: 2354-8185

## Pendahuluan

Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 menuangkan bahwa kesehatan reproduksi adalah keadaan sehat yang bebas dari penyakit atau kecacatan pada sistem, fungsi, dan proses reproduksi baik pada pria maupun wanita. Gangguan pada kesehatan reproduksi beresiko terhadap hilangnya aset jangka panjang dalam menciptakan homoestatis keturunan. Menurut data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, infertilitas telah menjadi masalah kesehatan masyarakat global dunia. Data yang telah dilaporkan WHO yaitu lebih dari 10% wanita menderita infertilitas.<sup>1</sup> Beberapa gangguan ginekologi seperti endometriosis, *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS), adenomiosis sering ditemui pada perempuan usia reproduksi yang sangat berkaitan dengan infertilitas.

Peningkatan stres oksidatif dapat menyebabkan gangguan metabolisme dan memicu terjadinya berbagai macam penyakit pada manusia.<sup>2</sup> Radikal bebas dapat berupa *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS), keduanya dapat diperoleh melalui dalam maupun dari luar tubuh.<sup>3</sup> Sel mempunyai sistem pertahanan terhadap ROS dalam kondisi aerobik dan biologi yang sehat. Ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif, dengan pembentukan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang berlebihan atau ketika mekanisme pertahanan antioksidan melemah.<sup>4,5</sup> Dalam keadaan normal ROS diperlukan untuk perkembangan fungsi sel, bila setiap molekul kembali setelah oksidasi pada keadaan tereduksi.<sup>6</sup> Spesies radikal bebas tidak stabil dan sangat reaktif. Spesies radikal bebas menjadi stabil dengan memperoleh elektron dari asam nukleat, lipid, protein, karbohidrat atau molekul terdekat menyebabkan kaskade reaksi berantai yang mengakibatkan kerusakan sel dan penyakit.<sup>7</sup>

Artikel ini bertujuan meninjau literatur yang tersedia saat ini tentang peran stres oksidatif dalam proses fisiologis reproduksi

yang menguntungkan dan merugikan wanita dan diharapkan hasil dari kajian ini dapat membantu memberikan sudut pandang baru dalam mengatasi stres oksidatif sehingga tidak menimbulkan masalah kesehatan reproduksi wanita.

## Metode

Metode yang digunakan adalah *Systematic literature review*, yaitu dengan menelaah artikel yang didapat dari pencarian literatur yang dilakukan dengan menggunakan database elektronik, menggunakan alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA). Dalam metode pencarian data, penelusuran jurnal berasal dari sistem database *PubMed*, *Science Direct* dan *Cochrane*, dengan kata kunci "oxidative stress", "estrogen", "female reproductive health", "ovulation". Tipe studi yang ditinjau adalah semua jenis artikel yang isinya tentang stres oksidatif dan reproduksi wanita. Kriteria inklusi yang dipakai adalah artikel penelitian *free fulltext - open access, original article/research* atau diterbitkan oleh jurnal internasional yang dipublikasikan pada tahun 2018 sampai 2022. Dari hasil pencarian awal ditemukan 508 artikel. Kemudian dari jumlah tersebut diseleksi kembali dan ditentukan 6 artikel yang dianggap sesuai dengan kriteria inklusi.

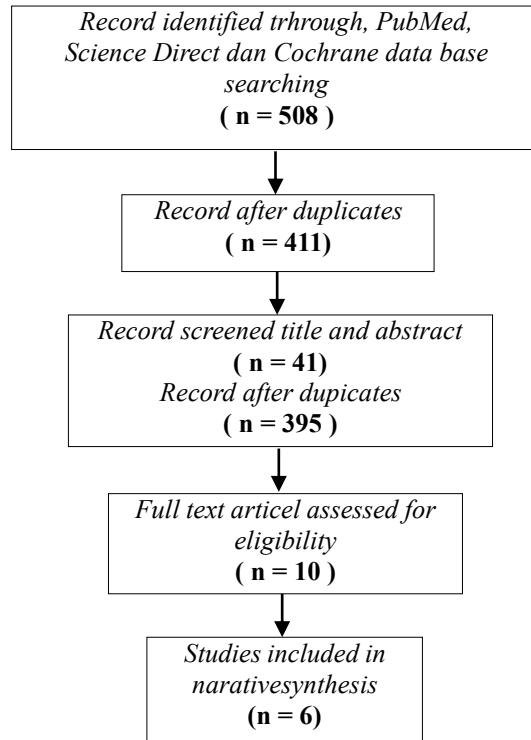
## Hasil

Berdasarkan artikel yang dikumpulkan dan analisis dengan kajian mendalam hasil akhir jurnal yang disaring berdasarkan PRISMA dan juga dilakukan *critical appraisal*. Penulis melakukan penilaian dengan membaca abstrak dan menilai isi keseluruhan dari isi artikel didapat 6 studi yang termasuk dalam kriteria inklusi berupa original article/ original reseach dengan *study case control*. Keseluruhnya artikel dipilih untuk menjadi penguat jawaban dari tujuan telaah jurnal ini. Dari keenam artikel yang didapat memberikan jawaban bahwa stres oksidatif sangat berpengaruh terhadap reproduksi sepanjang siklus kehidupan wanita yaitu

saat masa subur, pada kehamilan, penyakit endometriosis, PCOS, infertilitas, dan menopause.

*Critical appraisal* menggunakan *Joanna Bridge Institute (JBI)* tools untuk menilai validitas dan relevansi jurnal yang

terpilih. Berdasarkan kriteria-kriteria yang telah ditentukan didapatkan skor diatas 50% dari 6 artikel tersebut dan siap untuk dilakukan sintesis data dalam telaah literatur ini.



**Gambar 1.** Diagram Alir Pencarian dan Seleksi Artikel

Tabel 1. Ringkasan Hasil Review

No.	Penulis	Judul Artikel	Subjek Penelitian	Metode	Jenis Artikel	Hasil
1.	R. Duraker et al, 2021. <sup>8</sup>	<i>Oxidative stress status in severe OHSS patients who underwent long agonist protocol intracytoplasmic sperm injection cycles</i>	Populasi adalah wanita dengan infertilitas primer, Sampel penelitian adalah wanita dengan PCOS sedang atau berat dirawat di rumah sakit yang menjalani IVF berjumlah 52 pasien. Kelompok studi terdiri dari 25 wanita, dan kelompok kontrol terdiri dari 27 wanita.	Case control	Original research	Stres oksidatif yang tinggi dapat mempengaruhi pematangan oosit dan implantasi pada wanita dengan OHSS. Analisis korelasi bivariat menunjukkan korelasi yang signifikan antara kadar TOS serum, rasio OSI, dan skor kualitas embrio atau oosit. Selain itu, ada kecenderungan negatif dan tidak signifikan di antara pasien OHSS mengenai tingkat IMA, OSI, TOS, dan MDA yang tinggi serta skor oosit dan embrio yang rendah. Kadar serum IMA berkorelasi negatif dengan skor kualitas oosit ( $r = -0,299, P=0,031$ ).
2.	Faiza Alam et al, 2020. <sup>9</sup>	<i>Association of oxidative stress with female infertility - A case control study</i>	Populasi penelitian yaitu Wanita berusia 16-50 thn, Sampel penelitian wanita berusia 16-50 tahun yang datang ke <i>Australian Concept Infertility Medical Center (ACIMC)</i> Aga Khan University Hospital, Karachi sejak Maret 2017 hingga Februari 2018. Jumlah sampel 328 orang yang dibagi menjadi kasus infertilitas (A) dan fertilitas (B).	Case control	Original article	Usia wanita dan indeks massa tubuh meningkatkan produksi hormon stres dan penurunan aktivitas antioksidan yang menambah risiko infertilitas. <i>Glutathione reductase</i> serum lebih rendah pada kelompok A (infertil) dibandingkan dengan kelompok B (fertilitas) ( $p < 0,001$ ).
3.	Zovari et al, 2020. <sup>10</sup>	<i>Evaluation of Salivary and Serum Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in Postmenopausal Women</i>	Populasi wanita yang menopause dengan Sampel wanita berusia minimal 40 tahun yang direkrut pada fakultas kedokteran gigi dan pusat kesehatan yang berafiliasi dengan Babol University of Medical Sciences Iran pada tahun 2017–2018. berjumlah 98 orang terdiri dari 50 wanita pascamenopause (kelompok kasus) dan 48 wanita	Case control	Original article	Pada wanita pascamenopause, terjadi peningkatan serum MDA dan penurunan serum TAC, dengan tingkat stres oksidatif serum juga meningkat. kelompok pascamenopause memiliki TAC serum rata-rata yang lebih rendah secara signifikan dan MDA serum rata-rata lebih tinggi daripada kelompok kontrol ( $P < 0,001$ dan $P = 0,01$ )

Tabel 1. (lanjutan)

No.	Penulis	Judul Artikel	Subjek Penelitian	Metode	Jenis Artikel	Hasil
			pramenopause (kelompok kontrol).			
4.	Sulaiman MAH et al, 2018. <sup>11</sup>	<i>Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in omani women</i>	Populasi penelitian yaitu wanita berusia 16-49 tahun yang datang Februari 2015 hingga Januari 2016 di Rumah Sakit Universitas Sultan Qaboos, Oman Sampel penelitian adalah seluruh populasi yang berjumlah 96 orang dengan 51 orang kelompok kasus dan 45 orang kelompok kontrol.	Case control	Original reseach	Stres oksidatif berperan dalam patogenesis PCOS, parameter stres oksidatif dapat disarankan sebagai penanda diagnostik untuk diagnosis dini kelompok berisiko tinggi. Wanita dengan PCOS memiliki tingkat GSH dan TAC yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol dengan perbedaan yang signifikan secara statistik diamati untuk tingkat GSH (P= 0,006). Analisis korelasi menunjukkan korelasi negatif yang signifikan antara estradiol dan TAC pada sampel total ( $r=-0.284, P=0,005$ ).
5.	Laleli B, et al, 2022. <sup>12</sup>	<i>The correlation between primary dysmenorrhea and oxidative stress markers in adolescents</i>	Populasi adalah remaja putri yang berusia 15-22 tahun, sampel yaitu remaja puteri yang mendaftar ke poliklinik Pusat Penelitian dan Aplikasi Kesehatan Universitas Ilmu Kesehatan Zekai Tahir Burak antara April 2019 dan Agustus 2019 dengan jumlah sampel 60 orang yang terbagi menjadi 30 kelompok kasus dan 30 kelompok kontrol.	Case control	Original article	Penanda stres oksidatif dengan mengukur kadar albumin, IMA, dan disulfida lebih tinggi pada kelompok dengan dismenore. Kadar albumin, IMA, dan disulfida rata-rata lebih tinggi pada kelompok dengan dismenore, tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik. $p>0,05$ . Kadar tiol asli dan tiol total rata-rata lebih rendah pada kelompok dengan dismenore, perbedaannya juga tidak signifikan secara statistik ( $p>0,05$ ).
6.	Nishibar a T et al, 2018. <sup>13</sup>	<i>Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in follicular fluid for human in vitro fertili-ation outcome.</i>	Populasi pasien yang sedang menjalani IVF di Klimik HORAC Grand Front Osaka, Jepang. Sampel penelitian adalah seluruh populasi berjumlah 117 pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok.	Case control	Original article	Pasien dengan endometriosis menunjukkan bahwa aktivitas <i>glutathione</i> (GSH) total lebih rendah, adanya unsur-unsur seperti makroflag, besi, atau kontaminan lingkungan mengganggu keseimbangan antara ROS dan antioksidan, menyebabkan stres oksidatif dan endometriosis. Total aktivitas GSH lebih rendah pada pasien dengan endometriosis dibandingkan pada pasien infertilitas karena faktor laki-laki ( $0,238 \pm 0,25$ mol/L vs $0,441 \pm 0,47$ mol/L; $P<0,05$ ).

## Pembahasan

Penelitian yang dilakukan Duraker *et al.*, di Turki pada wanita dengan PCOS yang sedang menjalani IVF ditemukan kadar stres oksidatif yang tinggi mengindikasikan bahwa OHSS merupakan kondisi stres oksidatif. Jumlah oosit yang diambil dan matang yang tinggi dan tingkat pembuahan yang rendah ditemukan pada kelompok OHSS dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, angka kehamilan klinis menurun pada kelompok I tanpa mencapai nilai yang signifikan secara statistik. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat kehamilan wanita yang menjalani satu atau dua transfer embrio di OHSS dibandingkan dengan kelompok kontrol. Analisis bivariat mengungkapkan bahwa kadar TOC serum berkorelasi baik dengan jumlah total oosit yang diambil ( $r = 0,515, P < 0,003$ ) di seluruh kelompok. Kadar serum IMA berkorelasi negatif dengan skor kualitas oosit ( $r = -0,299, P=0,031$ ).<sup>8</sup>

Studi kasus-kontrol yang dilakukan di Aga Khan University Hospital, Karachi oleh Faiza Alam *et al* tahun 2020 menyimpulkan wanita yang lebih muda cenderung lebih khawatir untuk diakui sebagai orang tua dan mudah ditekan oleh masyarakat, sehingga lebih rentan untuk terjadinya depresi dan stres. Sampel penelitian berjumlah 328 orang wanita yang dibagi menjadi dua kelompok yang sama A (infertil) 164 dan B (fertil). Ditemukan kadar Hormon luteinizing serum dan kortisol lebih tinggi pada kelompok A dibandingkan pada kelompok B ( $p < 0,001$ ). *Glutathione reductase* serum lebih rendah pada kelompok A dibandingkan dengan kelompok B ( $p < 0,05$ ) Durasi infertilitas, kadar serum glutathione reductase dan kortisol juga berbeda secara signifikan di antara wanita infertil bila didistribusikan berdasarkan penyebab infertilitas ( $p < 0,05$ ). Kortisol serum memiliki korelasi negatif dengan *glutathione reductase* ( $p < 0,001$ ). Umur dan indeks massa tubuh berkorelasi positif dengan kortisol serum ( $p = 0,035$ ;  $p = 0,63$ ), sedangkan dengan glutathione reductase

berkorelasi negatif ( $p = -0,732$ ).<sup>9</sup>

Zovari *et al.*, di Iran menilai *Total antioxidant capacity* (TAC) dari air liur dan serum diukur dengan *Ferric reducing antioxidant power* (FRAP) pada subjek wanita pascamenopause (kasus) dan premenopause (kontrol). Juga, *Malondialdehyde* (MDA) diukur dengan metode *Thiobarbituric acid reactive substance* (TBARS) untuk serum dan air liur. Kelompok pascamenopause memiliki TAC serum rata-rata yang lebih rendah secara signifikan dan MDA serum rata-rata lebih tinggi daripada kelompok kontrol ( $P < 0,01$ , dan  $P < 0,01$ ). Pada wanita pascamenopause terjadi peningkatan serum MDA dan penurunan serum TAC, tingkat stres oksidatif serum meningkat, meskipun kadar MDA dan TAC saliva tidak berubah. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat stres oksidatif meningkat pada menopause.<sup>10</sup>

Penelitian yang dilakukan di Mesir oleh Sulaiman MAH *et al.*, yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara biomarker stres oksidatif dan hormon seks dengan mengukur tingkat rata-rata hormon seks yaitu testosteron total, *dehydroepiandrosterone sulfate*, estradiol dan progesteron, serta mengukur biomarker stres oksidatif termasuk *glutathione peroxidase* (GPx), *glutathione reductase* (GR), *glutathione* (GSH), dan *Total antioxidant capacity* (TAC). Wanita PCOS menunjukkan karakteristik klinis termasuk menstruasi tidak teratur, *hirsutisme*, dan jerawat dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $P \leq 0,05$ ). Perbedaan signifikan diamati pada rasio pinggang wanita PCOS dibandingkan dengan kontrol ( $P=0,004$ ). Tingkat aktivitas GPx dan GR tampaknya lebih tinggi di antara wanita PCOS dibandingkan dengan kontrol; Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik yang diamati antara kedua kelompok ( $P > 0,05$ ). Wanita PCOS memiliki tingkat GSH dan TAC yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol dengan perbedaan yang signifikan secara statistik diamati untuk tingkat GSH ( $P= 0,006$ ).

Analisis korelasi menunjukkan korelasi negatif yang signifikan antara estradiol dan TAC pada sampel total ( $r=-0.284, P=0,005$ ). Kesimpulan penelitian adalah Stres oksidatif berperan dalam patogenesis PCOS.<sup>11</sup>

Selanjutnya Laleli B *et al.*, di Turki mengevaluasi iskemia uteri yang terjadi selama dismenore dengan penanda stres oksidatif seperti IMA, tiol/disulfida. Usia rata-rata pasien dismenore adalah  $19,63 \pm 2,93$  tahun, dan usia rata-rata kelompok kontrol adalah  $18,33 \pm 2,56$  tahun, dan tidak ada perbedaan statistik. Indeks massa tubuh, lingkaran pinggang, lingkaran pinggul, dan rasio pinggang / pinggul serupa antara kedua kelompok ( $p > 0,05$ ). Kadar albumin, IMA, dan disulfida rata-rata lebih tinggi pada kelompok dengan dismenore, tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik.  $p > 0,05$ . Kadar tiol rata-rata lebih rendah pada kelompok dengan dismenore, perbedaannya juga tidak signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ) dengan kesimpulan penanda stres oksidatif lebih tinggi pada kelompok dengan dismenore.<sup>12</sup>

Total antioxidant capacity (TAC) dan glutathion (GSH), vitamin C, dan konsentrasi 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin (8-OHdG) pasien yang sedang menjalani IVF diukur pada penelitian di Jepang oleh Nishihara T *et al* tahun 2018. Hubungan antara status antioksidan dan penanda stres oksidatif dan hasil IVF-ET dimana kadar GSH total lebih rendah pada pasien yang memiliki tingkat fertilisasi rendah setelah ICSI ( $0,204 \pm 0,23$  mol/L vs  $0,403 \pm 0,49$  mol/L;  $P < 0,05$ ). Selain itu, kadar 8-OHdG lebih tinggi pada pasien yang memiliki tingkat fertilisasi rendah setelah ICSI ( $1,10 \pm 0,35$  ng/mL vs  $0,88 \pm 0,38$  ng/mL;  $P < 0,05$ ). Total aktivitas GSH lebih rendah pada pasien dengan endometriosis dibandingkan pada pasien yang infertilitas dikaitkan dengan faktor laki-laki ( $0,238 \pm 0,25$  mol/L vs  $0,441 \pm 0,47$  mol/L;  $P < 0,05$ ). Menunjukkan bahwa stres oksidatif pada wanita dengan infertilitas aktivitas GSH total lebih rendah yang dikaitkan dengan endometriosis.<sup>13</sup>

### Estrogen Mengatur Resistensi Stres Oksidatif

Estrogen yang bersirkulasi paling aktif adalah  $17\beta$ -estradiol. Estrogen mengikat reseptor estrogen ER $\alpha$  dan ER $\beta$  di sel target, dan ER yang diaktifkan, kemudian mempromosikan beberapa respons fisiologis yang dapat meningkatkan resistensi terhadap stres oksidatif dan proteotoksik. Baik stres oksidatif dan stres proteotoksik menyebabkan kematian sel dengan mengaktifkan jalur kematian sel terprogram (apoptosis), oleh karena itu menghambat apoptosis merupakan mekanisme penting untuk melindungi sel dan jaringan dari tekanan ini.<sup>14</sup> Estrogen bekerja melalui ER $\alpha$  untuk meningkatkan ekspresi *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf2), yang merupakan aktivator transkripsi kunci dari proteostasis dan gen respon stres oksidatif.<sup>15</sup>

Estrogen memiliki efek langsung pada sel mamalia. Estrogen dilaporkan berinteraksi langsung dengan mitokondria otot untuk memodulasi mikroviskositas membran mitokondria, mengoptimalkan fungsi bioenergi, dan mengurangi potensi pelepasan hidrogen peroksida.<sup>16</sup> Estrogen terlibat dalam respon stres yang menguntungkan wanita, dan regulasi metabolisme glutathione oleh estrogen telah dikemukakan sebagai salah satu faktor resistensi yang lebih besar pada bayi perempuan baru lahir terhadap penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif.<sup>17</sup>

Estrogen juga terlibat dalam resistensi wanita terhadap penyakit, serta fungsi rantai transpor elektron mitokondria yang lebih besar serta mengurangi tingkat kerusakan mitokondria dan produksi ROS pada wanita dibandingkan dengan pada pria. Penelitian dengan sel yang dikultur menunjukkan bahwa mekanisme sel-otonom juga berkontribusi pada resistensi sel wanita terhadap apoptosis yang diinduksi stres oksidatif.<sup>18</sup>

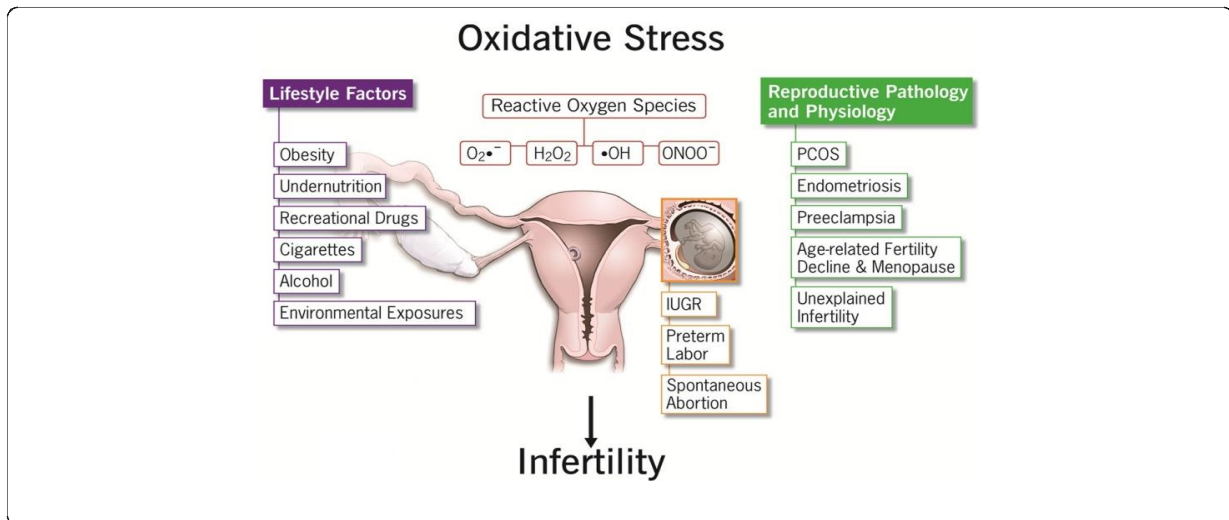
### Stres Oksidatif pada Reproduksi Wanita

Aktivitas redoks seluler adalah mekanisme normal sistem reproduksi pria

dan wanita, tetapi pada wanita efek antioksidan terhadap kesuburan tidak dapat di kurangi. Stres oksidatif (SO) yang dihasilkan oleh disfungsi mitokondria, dianggap sebagai penyebab utama gangguan segregasi kromosom, kegagalan pematangan dan pematangan, atau fragmentasi oosit / embrio.<sup>19</sup>

Sistem pertahanan antioksidan alami tubuh akan kalah bila produksi ROS

berlebih dengan menciptakan lingkungan yang tidak sesuai untuk reaksi fisiologis wanita.<sup>4</sup> (gambar 2). Sehingga ROS dapat menimbulkan sejumlah kelainan reproduksi termasuk endometriosis, *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS), dan infertilitas, serta dapat menyebabkan komplikasi selama kehamilan, seperti aborsi spontan, preeklamsia, dan *intrauterine growth restriction* (IUGR).<sup>20</sup>



**Gambar 2.** Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan stres oksidatif dan dampaknya pada reproduksi wanita

### Stres Oksidatif dan Ovulasi

Peningkatan produksi steroid pada folikel yang sedang tumbuh menyebabkan peningkatan P450, sehingga terjadi pembentukan ROS. Spesies oksigen reaktif yang diproduksi oleh folikel pra-ovulasi dianggap sebagai penginduksi penting untuk ovulasi.<sup>21</sup> Kekurangan oksigen merangsang angiogenesis folikel, yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan folikel ovarium yang memadai. ROS folikel mempromosikan apoptosis, sedangkan *gluthation* (GSH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH) sebagai penyeimbang dalam perkembangan folikel. Estrogen meningkat sebagai respons terhadap FSH, memicu generasi katalase dalam folikel untuk menghindari apoptosis.<sup>6</sup>

ROS memberikan efek positif dan negatif pada ovarium mamalia.<sup>22</sup> ROS mempengaruhi berbagai fungsi fisiologis ovarium, termasuk genesis steroid ovarium,

pematangan oosit, ovulasi, pembentukan blastokista, implantasi, luteolisis dan pemeliharaan luteal pada kehamilan. SO adalah modulator penting dari sel germinal ovarium dan fisiologi sel stroma.<sup>23</sup>

Jumlah ROS yang tepat diperlukan untuk ovulasi. ROS yang diproduksi oleh folikel praovulasi dianggap sebagai penginduksi penting ovulasi, dan penghambatan ROS telah dipastikan mengganggu ovulasi.<sup>22,24</sup> Sejumlah besar ROS diproduksi selama transpor elektron, menunjukkan bahwa sel-sel granulosa fungsional terkait dengan status prooksidan dalam folikel. ROS diinduksi dalam folikel praovulasi dengan osilasi prostaglandin, sitokin, enzim proteolitik, dan steroid, mengakibatkan perubahan aliran darah dan pecahnya folikel.<sup>25</sup>

Kekurangan oksigen yang berlebihan akan menyebabkan beberapa kerusakan pada folikel. Cu/Zn-SOD meningkat pada



Corpus Luteum selama fase awal hingga pertengahan luteal, tetapi menurun selama fase regresi, yang dapat menjelaskan peningkatan konsentrasi ROS selama regresi, dan perubahan aktivitas ini serupa dengan yang terjadi pada konsentrasi progesteron serta peningkatan prostaglandin PGF<sub>2α</sub> atau makrofag, serta penurunan aliran darah ovarium.<sup>24</sup> Prostaglandin Fu<sub>2α</sub> merangsang produksi anion SO oleh sel luteal dan leukosit fagosit di CL. Pengurangan aliran darah ovarium menyebabkan kerusakan jaringan dengan produksi ROS. Namun, konsentrasi Mn-SOD di CL selama regresi meningkat, sehingga mengais ROS yang diproduksi di mitokondria oleh reaksi inflamasi dan sitokin. Oleh karena itu, gangguan total CL menyebabkan penurunan Mn-SOD yang signifikan pada sel yang mengalami regresi, dan terjadi kematian sel lebih cepat.<sup>6</sup> Penelitian terbaru menunjukkan bahwa korelasi antara Ad4BP dan ekspresi *superoxide dismutase* (SOD) menunjukkan hubungan antara SO dan genesis steroid ovarium.<sup>24</sup>

Sebuah penelitian mengamati perbedaan yang signifikan antara kelompok *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS) dan bukan OHSS dalam tingkat IMA, TAC, TOS, OSI, dan MDA. Kadar parameter stres oksidatif yang tinggi pada kelompok OHSS dapat mengindikasikan bahwa OHSS merupakan kondisi stres oksidatif. Analisis korelasi bivariat menunjukkan korelasi yang signifikan antara kadar TOS serum, rasio OSI, dan skor kualitas embrio atau oosit. Selain itu, ada kecenderungan negatif dan tidak signifikan di antara pasien OHSS mengenai tingkat IMA, OSI, TOS, dan MDA yang tinggi dan skor oosit dan embrio yang rendah. Hasil ini menyimpulkan bahwa status stres oksidatif dan radikal oksigen dapat mempengaruhi hasil siklus *assisted reproductive technology* (ART) secara negatif.<sup>8</sup>

### Stres Oksidatif dan Komplikasi Kehamilan

Stres oksidatif adalah ciri yang

melekat pada kehamilan normal dan memainkan peran penting dalam perkembangan plasenta. Sistem uteroplasenta sangat rentan terhadap stres oksidatif. Jika tidak dikendalikan, stres oksidatif menjadi bertambah dan dapat menimbulkan kondisi patologis seperti preeklamsia dan IUGR, yang membahayakan ibu dan janin. Oleh karena itu, oksidatif dapat memainkan peran fisiologis dan patologis dalam perkembangan dan hasil kehamilan.<sup>26</sup> Komplikasi kehamilan seperti aborsi spontan, keguguran berulang, dan preeklamsia, juga dapat berkembang sebagai respons terhadap OS.<sup>6</sup>

Beberapa penelitian telah meneliti peran stres oksidatif dan komplikasi kehamilan. Dua penelitian retrospektif melaporkan bahwa penurunan status antioksidan meningkatkan risiko aborsi spontan.<sup>21</sup> Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar plasma asam askorbat (vitamin C) dan -tokoferol (vitamin E) secara signifikan lebih rendah pada wanita dengan aborsi spontan berulang, meskipun penyelidikan prospektif diperlukan untuk mengesampingkan kemungkinan bahwa kadar antioksidan plasma yang lebih rendah bukan hasil dari aborsi spontan. ROS telah terlibat dalam perkembangan ketuban pecah dini dan bukti menunjukkan bahwa stres oksidatif mungkin terkait dengan preeklamsia.<sup>21</sup> Terdapat penelitian yang melaporkan bahwa konsentrasi plasma TBARS (zat reaktif asam tiobarbiturat, produk peroksidasi lipid), karbonil protein (produk oksidasi protein), dan *tumor nekrosis faktor -α* (TNF- $\alpha$ ) dan IL-6 lebih tinggi pada wanita preeklamsia dengan usia kehamilan kurang dari 20 minggu.<sup>27</sup> Hubungan antara SO dan ekspresi reseptor sitokin di sitotrofoblas, sel otot polos pembuluh darah dan sel endometrium juga telah diusulkan, lebih lanjut menetapkan bahwa hiperaktivasi ROS dapat mengakibatkan preeklamsia.<sup>28</sup>

### Stres Oksidatif dan Endometriosis

Endometriosis adalah kelainan

ginekologi kronis yang jinak, bergantung pada estrogen, yang ditandai dengan adanya jaringan endometrium di luar rahim. Stres kronis menyebabkan peningkatan tingkat kortisol yang berkelanjutan, yang mengarah ke kondisi seperti endometriosis dengan merusak fungsi normal sel.<sup>29</sup> Aktivasi fagosit mononuklear dapat dipicu pada endometriosis oleh sejumlah faktor termasuk sel darah merah yang rusak dan sel endometrium yang mengalami apoptosis. Korelasi positif antara konsentrasi *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dalam cairan peritoneum dan endometriosis telah dilaporkan.<sup>30</sup> Sitokin yang dilepaskan oleh makrofag mempengaruhi status redoks endometrium ekotopik pada pasien dengan endometriosis.<sup>31</sup> Hubungan antara ekspresi gen untuk resistensi progesteron dan OS dapat memfasilitasi pemahaman yang lebih baik tentang patogenesis endometriosis. Dijelaskan sel-sel endometriotik mengandung ROS tinggi namun, asal-usulnya yang tepat masih belum jelas. Proses detoksifikasi yang terganggu menyebabkan kelebihan ROS dan OS, dan mungkin terlibat dalam peningkatan proliferasi sel dan penghambatan apoptosis pada sel endometriotik.<sup>6</sup> Penelitian di Meksiko mendapatkan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan *ischemia-modified albumin* (IMA) sekitar 1,5-2 kali lebih tinggi dalam cairan peritoneal dibandingkan dalam plasma darah pada pasien endometriosis.<sup>32</sup> Pasien dengan endometriosis menunjukkan bahwa aktivitas *glutathione* (GSH) total lebih rendah, adanya unsur-unsur seperti makrofag, besi, atau kontaminan lingkungan mengganggu keseimbangan antara ROS dan antioksidan, menyebabkan stres oksidatif dan endometriosis. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa stres oksidatif pada wanita dengan infertilitas dikaitkan dengan endometriosis.<sup>13</sup>

### Stres Oksidatif dan PCOS

Sindrom ovarium polistik adalah kelainan endokrin yang paling umum pada wanita usia reproduksi. Temuan penelitian

pada PCOS menunjukkan penurunan GR dan peningkatan hubungan dengan PCOS. Peningkatan kadar ROS menyebabkan penurunan tingkat pembuahan dan kualitas embrio pada wanita yang menderita PCOS. Potensi fertilisasi oosit dipengaruhi melalui terganggunya pembentukan gelendong meiosis. Sebuah penelitian menggambarkan hasil yang sama seperti PCOS pada wanita tidak subur yang tidak dapat dijelaskan; penurunan *glutathione reductase* (GR) dan peningkatan kortisol.<sup>9</sup> Penurunan Oksigen mitokondria dan tingkat GSH menyebabkan peningkatan produksi ROS menjelaskan juga adanya disfungsi mitokondria pada pasien PCOS.<sup>33</sup> Penelitian di Oman memberikan bukti yang mendukung bahwa stres oksidatif mungkin berperan dalam patogenesis PCOS dan, karenanya, parameter stres oksidatif dapat disarankan sebagai penanda diagnostik untuk diagnosis dini kelompok berisiko tinggi.<sup>11</sup>

### Stres Oksidatif dan Infertilitas

Infertilitas yang tidak dapat dijelaskan didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk hamil setelah 12 bulan hubungan seksual tanpa kondom pada pasangan di mana penyebab infertilitas yang diketahui telah disingkirkan. Studi saat ini menunjukkan bahwa wanita tidak subur secara signifikan terjadi pada wanita yang menikah muda dan pada wanita yang sudah lama menikah dibandingkan dengan wanita subur. Wanita yang lebih muda cenderung lebih khawatir untuk diakui sebagai orang tua dan mudah ditekan oleh masyarakat, dengan demikian, lebih rentan untuk mengembangkan depresi dan stres.<sup>9</sup> Menurut hasil penelitian, wanita tidak subur memiliki kadar serum GR yang rendah dan kadar kortisol serum yang tinggi. Lebih lanjut dilaporkan bahwa ada korelasi negatif yang signifikan antara GR dan kadar kortisol serum. GR memainkan peran dalam perlindungan terhadap efek merugikan dari radikal bebas dengan menyediakan detoksifikasi peroksida organik dan anorganik, sehingga kadar GR yang rendah menunjukkan penurunan respons ovarium.<sup>34</sup>

### Stres oksidatif dan Menopause

Penurunan kadar estrogen berhubungan dengan gejala dan penyakit yang terjadi pada menopause. Selama usia reproduksi seorang wanita, estrogen memberikan perlindungan yang signifikan pada sistem reproduksi dan kardiovaskular, organ tulang, hati, dan otak.<sup>35</sup> Defisiensi estrogen terbukti menghambat -oksidasi asam lemak mitokondria dan meningkatkan produksi ROS. Sebagai bukti, mitokondria hati dan peroksisom H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generasi pada tikus meningkat secara signifikan, sedangkan aktivitas enzim antioksidan menurun.<sup>36</sup> Signorelli dkk. melaporkan bahwa wanita pascamenopause (n = 51, usia 52,1 ± 1,3 tahun) mengalami tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita subur (n = 50, 32,5 ± 1,1 tahun), ditunjukkan oleh MDA serum, 4-hidroksinonenal dan kadar lipoprotein teroksidasi yang lebih tinggi.<sup>37</sup> Hal serupa juga ditemukan oleh Zovari *et al.*, di Iran kelompok pascamenopause memiliki TAC serum rata-rata yang lebih rendah secara signifikan dan MDA serum rata-rata lebih tinggi daripada kelompok kontrol (n = 98, 56,48 ± 7,62 tahun).<sup>10</sup> Kekurangan estrogen karena menopause membawa tantangan fisiologis bagi wanita karena hilangnya efek perlindungan tulang dari estrogen. Kenaikan tingkat ROS dan pelepasan sitokin pro-inflamasi mempengaruhi kelangsungan hidup dan aktivitas osteoblas tetapi mendorong pembentukan dan aktivitas osteoklas.<sup>38</sup>

### Stres Oksidatif dan Dismenore

Dismenore adalah nyeri selama menstruasi yang disebabkan kejang otot uterus. Menstruasi yang sangat menyakitkan, terutama terjadi pada perut bagian bawah dan punggung serta biasanya terasa seperti kram. Memahami hubungan antara stres oksidatif dan status antioksidan dalam kaitannya dengan dismenore sangat penting dalam pencegahan, diagnosis, dan pengobatannya. Secara potensial, jika stres oksidatif berperan di antara faktor-faktor lain dalam keparahan nyeri haid, terapi

antioksidan dapat dipertimbangkan dalam intervensi terapeutik lebih lanjut. Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan bahwa temuan dari beberapa penelitian konsisten dan menunjukkan kenaikan tingkat penanda stres oksidatif yang berbeda di antara wanita dengan dismenore primer.<sup>39</sup> Penanda stres oksidatif dengan mengukur kadar albumin, IMA, dan disulfida lebih tinggi pada kelompok dengan dismenore, meskipun perbedaannya tidak signifikan secara statistik.<sup>12</sup> Peningkatan kadar IMA dan MDA berhubungan dengan keparahan nyeri, menunjukkan peran iskemia dan stress oksidatif pada dismenore primer.<sup>40</sup>

### Kesimpulan

Hasil kajian ini memberikan bukti stres oksidatif mempengaruhi seluruh rentang reproduksi wanita dan hal ini tidak bisa kita remehkan. Pemeliharaan potensi redoks yang tinggi merupakan prasyarat untuk mempertahankan sistem reproduksi dalam keadaan sehat. Strategi untuk memperkuat sistem pertahanan antioksidan dan menargetkan mitokondria akan menjadi langkah besar. Suplementasi antioksidan harus terus dieksplorasi sebagai strategi potensial untuk mengatasi gangguan reproduksi. Menjalankan pola hidup sehat, mengkonsumsi sumber antioksidan alami dan variasi olahan makanan diharapkan dapat membantu meminimalisir pengaruh buruk radikal bebas. Artikel yang kami buat ini masih sebatas tinjauan luas dengan banyak keterbatasan sehingga diperlukan tinjauan yang lebih mendalam tentang stres oksidatif hingga pengobatan lanjut untuk membantu semua wanita di dunia bisa menjaga kesehatan reproduksinya. Untuk itu sangat diperlukan pengujian dan diagnostik yang akurat, efisien dan terjangkau dalam mendeteksi biomarker stres oksidatif manusia untuk menilai gangguan reproduksi wanita sehingga pencegahan dan pengobatan gangguan reproduksi wanita yang berhubungan dengan stres oksidatif dapat memberikan hasil yang baik.

### Daftar Pustaka

1. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022 jul 08. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565707>
2. Fakriah, Kurniasih EAR. Sosialisasi Bahaya Radikal Bebas Dan Fungsi Antioksidan Alami Bagi Kesehatan. *J Vokasi*. 2019;3(1):1.
3. Suryadinata RV. Effect of free radicals on inflammatory process in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Amerta Nutr*. 2018;2(4):317–24.
4. K.H. A-G, P.A. F, C. G. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes [Internet]. Vol. 42, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2010. p. 1634–50. 2022 jun 19. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50982994%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2010.06.001%5Cnhttp://rug.on.worldcat.org/atoztitles/link/?sid=EMBASE&issn=13572725&id=doi:10.1016%2Fj.biocel.2010.06.001&atitle=The+r>
5. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(3):287–99. 2022 Jun 28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>
6. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2012;10(1):1. 2022 feb 06. Available from: *Reproductive Biology and Endocrinology*
7. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Vol. 77, *Fertility and Sterility*. 2002. p. 861–70.
8. Duraker R, Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Mentese A, Aydin S, Guven S. Oxidative stress status in severe OHSS patients who underwent long agonist protocol intracytoplasmic sperm injection cycles. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2021;48(2):312–6.
9. Alam F, Khan TA, Amjad S, Rehman R. Association of oxidative stress with female infertility - A case control study. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(5):627–31.
10. Zovari F, Parsian H, Bijani A, Moslemnezhad A, Shirzad A. Evaluation of Salivary and Serum Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in Postmenopausal Women. Kukiattrakoon B, editor. *Int J Dent* [Internet]. 2020 Nov 17;2020:1–5. 2022 Jul 18. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2020/8860467/>
11. Sulaiman MAH, Al-Farsi YM, Al-Khaduri MM, Saleh J, Waly MI. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in omani women. *Int J Womens Health*. 2018;10.
12. LALELI B, TIMUR B. The correlation between primary dysmenorrhea and oxidative stress markers in adolescents. *Eur Res J* [Internet]. 2022 Jan 4;8(1):111–7. 2022 Jun 28. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.18621/eurj.997249>
13. Nishihara T, Matsumoto K, Hosoi Y, Morimoto Y. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in follicular fluid for human in vitro fertilization outcome. *Reprod Med Biol*. 2018;17(4).
14. Tower J. Programmed cell death in aging. Vol. 23, *Ageing Research Reviews*. 2015.
15. Pajares M, Cuadrado A, Rojo AI. Modulation of proteostasis by transcription factor NRF2 and impact in neurodegenerative diseases. Vol. 11, *Redox Biology*. 2017.
16. Torres MJ, Kew KA, Ryan TE, Pennington ER, Lin C Te, Buddo KA, et al. 17 $\beta$ -Estradiol Directly Lowers Mitochondrial Membrane Microviscosity and Improves Bioenergetic Function in Skeletal Muscle. *Cell Metab*. 2018;27(1).
17. Lavoie JC, Tremblay A. Sex-specificity of oxidative stress in newborns leading to a personalized antioxidant nutritive strategy. *Antioxidants*. 2018;7(4).
18. Tower J, Pomatto LCD, Davies KJA. Sex differences in the response to oxidative and proteolytic stress. *Redox Biol*. 2020;31(March).
19. Ishii T, Miyazawa M, Takanashi Y, Tanigawa M, Yasuda K, Onouchi H, et al. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion. *Redox Biol* [Internet]. 2014;2:679–85. 2022 feb 06. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S213231714000664>
20. Yamasaki. 基因的改变NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2014;23(1):1–7. 2022 feb 06. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
21. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):219–22.
22. Shkolnik K, Tadmor A, Ben-Dor S, Nevo N, Galiani D, Dekel N. Reactive oxygen species are indispensable in ovulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(4):1462–7.
23. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reprod*

- Med Biol. 2004;3(4):177–99.
24. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):1–18.
  25. Budani MC, Tiboni GM. Effects of supplementation with natural antioxidants on oocytes and preimplantation embryos. *Antioxidants.* 2020;9(7):1–25.
  26. Hu XQ, Song R, Zhang L. Effect of Oxidative Stress on the Estrogen-NOS-NO-K Ca Channel Pathway in Uteroplacental Dysfunction: Its Implication in Pregnancy Complications. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
  27. Bernardi F, Guolo F, Bortolin T, Petronilho F, Dal-Pizzol F. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(6):948–51.
  28. Banerjee S, Smallwood A, Moorhead J, Chambers AE, Papageorgiou A, Campbell S, et al. Placental expression of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and its receptor IFN- $\gamma$ R2 fail to switch from early hypoxic to late normotensive development in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):944–52.
  29. Lima AP, Moura MD. Fisiologia D. prolactina e cortisol.PDF. 2006;39:1121–7.
  30. Sugino N, Karube-harada A, Sakata AKI, Takiguchi S. Nuclear Factor- B Is Required for Tumor Necrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3845–50.
  31. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005;3:1–21.
  32. Montoya-Estrada A, Coria-García CF, Cruz-Orozco OP, Aguayo-González P, Torres-Ramos YD, Flores-Herrera H, et al. Increased systemic and peritoneal oxidative stress biomarkers in endometriosis are not related to retrograde menstruation. *Redox Rep.* 2019;24(1):51–5.
  33. Victor VM, Rocha M, Ban C, Alvarez A, Pablo C De, Sanchez-serrano M, et al. Induction of Oxidative Stress and Human Leukocyte / Endothelial Cell Interactions in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance. 2011;96(October):3115–22.
  34. Iskusnykh IY, Popova TN, Agarkov AA, Pinheiro De Carvalho MÂA, Rjevskiy SG. Expression of glutathione peroxidase and glutathione reductase and level of free radical processes under toxic hepatitis in rats. *J Toxicol.* 2013;2013:1–9.
  35. Sugiritama IW, Adiputra IN. Potensi Antosianin Dalam Manajemen Menopause. *J Kesehat Andalas.* 2019;8(1):158.
  36. de Oliveira MC, Campos-Shimada LB, Marçal-Natali MR, Ishii-Iwamoto EL, Salgueiro-Pagadigorria CL. A long-term estrogen deficiency in ovariectomized mice is associated with disturbances in fatty acid oxidation and oxidative stress. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2018;40(5):251–9.
  37. Bourgonje AR, Abdulle AE, Al-Rawas AM, Al-Maqbali M, Al-Saleh M, Enriquez MB, et al. Systemic oxidative stress is increased in postmenopausal women and independently associates with homocysteine levels. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1).
  38. Mohamad N-V, Ima-Nirwana S, Chin K-Y. Are Oxidative Stress and Inflammation Mediators of Bone Loss Due to Estrogen Deficiency? A Review of Current Evidence. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets.* 2020;20(9):1478–87.
  39. Szmidt MK, Granda D, Sicinska E, Kaluza J. Primary dysmenorrhea in relation to oxidative stress and antioxidant status: A systematic review of case-control studies. Vol. 9, *Antioxidants.* 2020.
  40. Shundo H, Karaca I, Sevinc L, Serinkan-cinemre FB, Aydemir B, Akdemir N, et al. Role of Ischemia and Oxidative Stress in Primary Dysmenorrhea Pathogenesis Primer Dismenore Patogenezinde İskemi ve Oksidatif Stresin Rolü. 2017;7(3):204–9.