

Polikistik Over Sendromu (PCOS) ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Dr.Halis Gökyer*, Opr.Dr.Ünsal Yeşilova

¹SBÜ.Van Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya (Androloji) laboratuvarı
,Van Türkiye

²SBÜ.Van Eğitim ve Araştırma hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ,
Van Türkiye

(hls.gkyer65@gmail.com)

(Received: 11 December 2024, Accepted: 29 December 2024)

(5th International Conference on Scientific and Academic Research ICSAR 2024, December 23-24, 2024)

ATIF/REFERENCE: Gökyer, Dr. H. & Yeşilova, Opr. Ü. (2024). Polikistik Over Sendromu (PCOS) ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki. *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 8(11), 836-845.

Özet – Polikistik over sendromu (PCOS), her kadının hayatının bir döneminde yumurtalıklarında gelişen bir tümördür. Yumurtalık tümörleri doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülür ve bu kistlerin çoğu endometrioma ve dermoid tümörlerdir. Bazı tümörler hiçbir belirtiyeye neden olmazken bazıları pelvik ağrı, dismenore, kısırlık ve ele gelen kitle gibi semptomlara neden olur. Bunlardan bazıları başka nedenlerle yapılan ultrason veya görüntüleme tetkikleri sırasında ortaya çıkabilir. Patogeneizde birçok faktörün rol oynadığına inanılmaktadır ancak kesin nedeni hala bilinmemektedir. Son araştırmalar oksidatif stres ile birçok hastalık arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Oksidatif stres, vücuttaki serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Hücrelerdeki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olan oksidatif stres (OS), polikistik over sendromunun (PCOS) patogenezinde önemli rol oynayan birçok faktörden biridir. PCOS esas olarak kadınlarda kronik anovülasyona ve kısırlığa yol açan üreme hormonal dengesizliğini ifade eder. İlginçtir ki PCOS işletim sistemi birçok bozukluk ve hastalıkla ilişkilendirilebilir. Bu çalışma, PCOS'ta OS'nin karakteristik belirteçlerine ve insülin direnci (IR), hiperandrojenemi, obezite, kronik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve kanser bağlamında PCOS ile OS arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. İlginçtir ki, PCOS hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce artan oksidatif durum ve artan antioksidan durum için yetersiz telafi gözlenmektedir. Ek olarak serbest radikaller PCOS hastalarında kanser gelişimini teşvik etmektedir. Oksidatif stres (OS) ile polikistik over sendromu (PCOS) arasında genetik, epigenetik ve çevresel bağlantılar vardır ve bu ilişki karmaşık bir klinik profile yansımaktadır. Serbest oksijen radikallerinin vücut üzerindeki etkisini azaltmak ve toksinleri uzaklaştırmak için antioksidanların etkili bir şekilde kullanılması gerekir. Bu çalışma metabolik, üreme ve kanser komplikasyonlarına odaklanarak OS'nin PCOS sendromunun patogenezindeki rolünü özetlemekte ve tartışmaktadır. Ancak bu verilere rağmen oksijen stresinin kadınlarda PCOS gelişimini veya hiperglisemi, IR, kardiyovasküler ve kanser komplikasyonlarından kaynaklanan ikincil hastalıkları etkileyip etkilemediği hala belirsizdir. Sonuç olarak, Polikistik over sendromu (PCOS) ile oksidatif stres arasındaki ilişki incelenmiş ve PCOS'ın önlenmesine yardımcı olabilecek yeterli antioksidan içeren gıdaların tüketilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Polikistik over sendromu (PCOS), oksidatif stres (OS), Antioksidan, serbest oksijen radikalleri, Endometrioma, Total antioksidan seviye, Total oksidan seviyesi.

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınların %5-10'unda görülen en yaygın endokrin hastalıklardan biridir. (1) kronik anovülasyon, (2) biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm ve (3) polikistik over morfolojisi ile karakterizedir [1], [2]. Bu sendromun tanısı, üç özelliğinden ikisinin mevcut olduğu ve diğer etiyolojilerin dışlandığı 2003 Rotterdam kriterlerine dayanmaktadır (ESHRE/ASRM 2004). PCOS'un önemli klinik sonuçları vardır ve insülin direnci (IR), hiperandrojenemi, kronik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık (CVD), obezite ve kanserle ilgili sağlık sorunlarına yol açabilir ve kronik anovülasyon ve infertilitenin önemli bir nedenidir. [2]. PCOS'un benzer özelliklerinin bazı hayvanlarda da görüldüğünü vurgulamakta fayda var. İlginç bir şekilde, PCOS'a neden olan spesifik duyarlılık genlerinin kalıtımı nedeniyle, PCOS'un biyokimyasal belirteçleri, kadın akrabalarında PCOS bulunan erkeklerde de ortaya çıkabilir. Bu mümkündür çünkü PCOS için genetik risk faktörleri yumurtalık fonksiyonundan bağımsız olarak hareket eder ve erkeklerde ve kadınlarda ortak olan biyolojik yollar yoluyla hormonal, metabolik ve klinik semptomları yönlendirebilir [4]. PCOS'un patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, çalışmalar hastalığın patogenezinin üç boyutlu (multifaktöriyel, çok yollu ve çok düzeyli) olabileceğini ve hastalığın heterojenitesini açıklayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar PCOS'un güçlü epigenetik ve çevresel etkilere sahip karmaşık multigenik bir hastalık olabileceğini öne sürmektedir [5]. PCOS'un tartışılan nedenlerinden biri oksidatif stres (OS) [6]. Ancak oksijen stresinin PCOS gelişimini etkileyip etkilemediği veya PCOS'un hiperglisemi ve IR'nin neden olduğu ve yalnızca kadınlarda görülen ikincil bir hastalık olup olmadığı açık değildir. İyi huylu yumurtalık kistleri üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik rahatsızlıklardan biridir. Yumurtalık tümörlerinin yaklaşık üçte üçü iyi huyludur ve üçte ikisi 20 ila 44 yaş arasındaki kadınlarda görülür. Endometriomalar, olgun kistik teratomlar (dermoid) ve seröz kistadenomlar en sık görülen yumurtalık kistleridir. Bu çalışmanın amacı OS ile PCOS arasındaki ilişkiye ilişkin önceki ve güncel bulguları özetlemek ve tartışmaktır.

1.Oksidatif Stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki homeostaz (dengenin bozulması) oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler [7],[8]. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinin sorumludur [9],[10]. OS, vücuttaki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki fizyolojik bir dengesizliktir. Kararsız ve oldukça reaktif olan oksidanlar (serbest radikaller), antioksidan olan diğer moleküllerden elektron çalarak kararlılık kazanırlar. Aksi takdirde serbest radikaller hücre hasara ve hatta ölüme yol açar. Bu nedenle, hem oksidanların (serbest radikaller veya reaktif türler) artan seviyeleri hem de antioksidan savunma mekanizmalarındaki azalma OS'ye neden olabilir [11].

1.1.Serbest radikal

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir. Üretilen bu radikaller membran lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücre hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir [12].

1.2.Reaktif oksijen türleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen (O₂) veya dioksijen olarak adlandırılır. Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere hücresel kompartımanlardaki metabolizma sırasında

indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali (O_2^-), Hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve Hidrojen peroksit (H_2O_2) 'dir. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır [9].

1.2.1.Süperoksit radikalleri (O_2^-)

Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantinoksidaz gibi flavo enzimlerce endojen olarak oluşturulur. Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin oto oksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir [12].

1.2.2.Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücrel kompartımanlarda bulunan üratoksidaz, glukozoksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının (O_2^-) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ($OH\bullet$) oluşturur. Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan olduğu yerden uzakta olan ve Fe^{2+} içeren hücrel membranlarda da hasar oluşturabilir [13], [14].

1.2.3.Hidroksil radikalleri ($OH\bullet$)

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 10-9 saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler [15]. Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur [16].

1.3.Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentazdenilen hücre içi bir enzimin faaliyeti sonucu oluşur. NO kendisi serbest radikal olmasına rağmen bazı durumlarda antioksidan görevi de görebilmektedir [17].

2.Oksidanlar

Serbest radikallerin veya oksidanların iki ana sınıfı vardır: reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) [18]. Ancak diğer oksidanlar arasında ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) bulunur. İlginç bir şekilde AGE'ler birden fazla mekanizma aracılığıyla ROS ve RNS oluşumunu destekler [19]. Fizyolojik olarak, oksidanlar çoğalma, farklılaşma, gelişme, göç, sitoskeletal dinamikler ve metabolizma dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçleri düzenler. Patolojik durumlarda, oksidanlar aşırı miktarda bulunur. Lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hedef moleküllerin yapısal ve işlevsel özelliklerini değiştirirler. OS, özellikle DNA ve mitokondri olmak üzere hücrel yapılara zarar verir ve yaygın hücre, doku ve organ işlev bozukluğuna ve hasarına yol açabilir [18]. OS'nin uzun vadeli etkileri arasında dejeneratif hastalıklar, vücudun bağışıklığında azalma ve ateroskleroz ve felç veya kalp krizi gibi birçok tehlikeli hastalığa yakalanma riskinin artması yer alır. Bilim insanlarının OS ile ilişkili olduğuna inandığı bir diğer hastalık grubu ise Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardır. Ek olarak OS, esas olarak melanom olmak üzere neoplazmaların gelişimini destekleyebilir. OS ayrıca PCOS, akciğer, mide, böbrek ve idrar sistemi hastalıklarının gelişmesinde de önem[18], [20].

2.1.Antioksidanlar

Biyokimyasal sınıflandırmaya göre antioksidanlar iki ana kategoriye ayrılır: enzimatik ve enzimatik olmayan. Enzimatik antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz dahil olmak üzere aşırı ROS ve RNS'yi detoksifiye edebilen doğal, anahtar enzimlerdir. Buna karşılık, enzimatik olmayan antioksidanlar glutatyon, tiyoredoksin, C vitamini, A vitamini, E vitamini, selenyum ve çinko (Zn) gibi ekzojen ve endojen moleküllerdir [18],[20]. OS, nitrozasyon stresi ve glikasyonun etkisi, spesifik oksidan ve antioksidanların düzeylerinin ölçülmesi veya farklı oksidan ve antioksidan tipleri arasındaki karşılıklı etkileşimin değerlendirilmesi ile değerlendirilebilir.

2.2.PCOS'ta Oksidatif Stres ve Antioksidanlarla ilişkisi

OS farklı şekillerde değerlendirilebilir ancak en ilginç olanlardan biri PCOS hastalarında OS arasındaki ilişkidir. Birçok araştırmacı PCOS hastalarının işletim sisteminin obezite, IR, kardiyovasküler hastalık ve kanserde önemli ölçüde arttığını bulmuştur [21], [22]. İlginçtir ki, bu bozukluklar ayrı ayrı, farklı hastalık

durumlarında veya birbirleriyle kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. Bu durum tanı ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. OS ile ilişkili PCOS'un patogenezi sadece moleküler ve biyokimyasal süreçleri değil aynı zamanda organel yıkımını da içerebilir. En alakalı örnek, mitokondriyal disfonksiyon ile OS'yi içerebilecek PCOS arasındaki ilişkidir [23]. PCOS hastalarında mitokondriyal O₂ tüketiminin azalmasının, glutatyonun ve ROS'un artmasının mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [24]. OS, nitrozatif stres ve glikasyonun etkileri, spesifik oksidanların ve antioksidanların içeriği veya farklı oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki etkileşim etkileri ölçülerek değerlendirilebilir. Oksidatif ve antioksidan belirteçler OS ile ilişkili bozuklukların gelişimi ve tedavisi hakkında fikir sağlar [25]. OS belirteçleri genellikle serumda ve foliküler sıvıda tespit edilebilir [26]. İlginç bir şekilde, bu belirteçler OS ile ilişkili bozuklukların gelişimi ve tedavisine ilişkin fikir sağlamak için kullanılabilir [27].

2.3.PCOS'ta antioksidan belirteçlerin etkisi

SOD bir metaloenzim olduğundan demir (Fe-SOD), çinko (Zn-SOD), bakır (Cu-SOD) ve manganez (Mn-SOD) gibi metal takviyeleri gereklidir. bir faktör. faaliyetleri). SOD). SOD, hücrelerdeki ilk detoksifiye edici enzim ve en güçlü antioksidandır. SOD temel bir antioksidan olarak kabul edilir. Son çalışmalar PCOS'taki SOD düzeylerinin çalışmadan çalışmaya değiştiğini gösterse de [28], [29], PCOS, OS'nin neden olduğu hücre hasarıyla mücadele eden bir grup enzimatik olmayan antioksidandır ve antioksidanların yeteneklerini gösterir. PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda serum TAC düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir; bu, bu hastalarda OS'nin arttığına işaret edebilir. Ancak serum TAC düzeyleri önemli ölçüde düşük olduğunda TOS düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [30].

3.Oksidatif Stres ve PCOS ile ilişkili bozuklukların Patogenezindeki önemi ve rolü

3.1.PCOS'lu Kadınlarda Oksidatif Stresin üremeye etkisi

Oksidatif metabolizma aynı zamanda folikülogenezisin temel bir intraovaryan düzenleyicisidir. Her ay, bir folikül kohortu overde büyümeye ve gelişmeye başlar, ancak bunlardan yalnızca biri baskın foliküle dönüşür [31]. Bu süreç ROS'taki artışla kontrol edilir ve antioksidanlar tarafından engellenirken, antioksidanlar mayoz II'nin ilerlemesini destekler. ROS, mayoz II ilerlemesini etkiler, gonadotropin salgılanmasını ve DNA hasarını azaltır ve ATP üretimini engeller [32]. Serbest radikaller ve antioksidanlar, oosit olgunlaşması ve luteal fazlar sırasında over ortamında önemli bir rol oynar [33]. PCOS, azalmış antioksidan konsantrasyonu ile ilişkilidir. Overin foliküler ve luteal fazlarının döngüsünde bozulmaya yol açan artmış OS durumlarından biridir [31]. PCOS'lu kadınlarda foliküler sıvıda artmış ROS ve MDA seviyeleri görülmüştür. Bu, doğrudan azalmış oosit olgunlaşma ve döllenme oranları, düşük embriyo kalitesi ve daha düşük gebelik oranları ile ilişkili olan TAC'yi azaltmıştır [34]. Aynı zamanda, AGE'ler PCOS'lu kadınlarda yumurtalık hücrelerini doğrudan etkiler. PCO yumurtalıklarının granüloza, teka ve yumurtalık endotel hücrelerinde artmış bir AGE birikimi konsantrasyonu gösterdiği araştırılmıştır [34]. Diamanti Kandarakis *vd.* granüloza hücrelerinde daha yüksek RAGE ve NF-kB p65 ekspresyonu bulmuştur [35]. OS kısırlığının varsayılan rolü ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır [34]. Bunların büyük bir kısmı yardımcı üreme teknikleri geçiren kadınları içermektedir. Yapay üreme teknikleri (ART) sırasında başarısızlık yaşayan kadınlarda foliküler sıvıda MDA, ROS, NO ve LPO düzeylerinin arttığı önemli bulunmuştur [34]. Buna karşılık, foliküler sıvı TAC'nin başarı oranları ile pozitif bir ilişkisi olduğu görülmüş ve plazma antioksidan durumunun bu hasta gruplarında gebeliğin elde edilmesinde faydalı olduğuna dair yapılan çalışmalar gösterilmiştir [36].

3.2.PCOS'ta Oksidatif Stres ve Metabolik Komplikasyonlar Arasındaki ilişki

PCOS ve metabolik komplikasyonları, IR ve telafi edici hiperinsülinemi gelişimine elverişli olan abdominal obezite nedeniyle meydana gelebilir [1]. PCOS'lu kadınlarda IR patogenezisi ile ilgili olarak, artan OS ile çeşitli protein kinazların aktive olduğu, insülin reseptör substratının (IRS) serin/treonin

fosforilasyonuna sebep olduğu, IRS'nin normal tirozin fosforilasyonunu inhibe ettiği ve son olarak IRS ve IR'nin bozunmasına sebep olduğu araştırılmıştır [37]. Hiperinsülineminin bir sonucu olan hipergliseminin, mononükleer hücreler (MNC'ler) tarafından salgılanan IR'nin bilinen bir aracısı olan TNF- α üretimi yoluyla inflamasyonda rol oynadığı düşünülmektedir [38]. MNC'ler, TNF- α transkripsiyonunu teşvik eden nükleer faktör- κ B'yi aktive ederek hücrel hasara yol açan ROS üretir. Bu şekilde OS, IR'yi daha da artıran ve hiperandrojenizme katkıda bulunan inflamatuvar bir ortam ortaya çıkarır [39]. OS belirteçleri, OS, hiperinsülinemi ve PCOS arasındaki mekanizmaları açıklamada büyük öneme sahiptir. *Uckan ve ark.* tarafından yapılan çalışmada, obez PCOS grubunda ortalama serum MDA düzeyi, obez olmayan PCOS ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, obez olmayan PCOS ve kontrol grubu arasında MDA serum konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Atıf yapılan çalışmada, PCOS hasta grubunda MDA ile HOMA-IR, insülin ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Bilim insanları, PCOS semptomlarının, artmış OS ile daha da kötüleşen hiperinsülinemi, obezite ve dislipidemi gibi metabolik sendromlarla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır [40]. *Chen ve ark.*, PCOS'lu kadınlarda abdominal obezite, IR ve yağ dokusundaki OS arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır [41]. PCOS'un visceral yağ dokusunda (VAT) glikoz taşıyıcı 4 ve IRS1'in daha düşük ekspresyonuyla ilişkili olduğunu bulmuşlar; bu da bel çevresi ve HOMA-IR ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş. Aynı zamanda PCOS'un VAT'ta artmış OS ile ilişkili olduğunu gözlemlemişler. Protein oksidatif hasar ürünü 3-nitrotirozin kalıntılarının (nitrotirozin) ekspresyonu PCOS'lu kadınlarda daha güçlü görülmüş. Bu çalışmalar ayrıca oksidatif protein hasarının perivasküler bölgelerde diğer bölgelere göre daha belirgin olduğunu göstermişir ve bu da endotel oksidasyon stresinin PCOS'ta VAT'taki IR'de önemli bir rol oynadığını ve IR'ye yol açan birincil bir süreç olabileceğini göstermiş. Metabolik işlev bozukluğuyla ilgili olarak, PCOS'lu kadınlarda yükselen AGE'lerin IR ile yakından bağlantılı olduğu da iyi bilinmektedir. *Cai ve ark.* tarafından yapılan çalışmada, yüksek AGE diyetiyle beslenen farelerin, izokalorik AGE içermeyen diyetle beslenen farelere kıyasla abdominal adipozite, IR ve hatta diyabet gösterdiği bulunmuştur [42]. *Tantalaki ve ark.* PCOS'lu kadınlarda daha düşük diyetle AGE alımının serum AGE, HOMA-IR ve OS belirteçlerini azalttığını **bulmuşlardır** [43]. Başka bir çalışma ise, vücut yağ kütlelerinin azaltılması, farmakolojik ajanlar, egzersiz ve/veya diyet değişikliği yoluyla antioksidan savunmalarını iyileştirerek OS'yi azaltmanın PCOS'lu kadınlarda yararlı etkilere sahip olabileceğini bulmuşlar [44]. PCOS ve IR ile ilişkili bir diğer bozukluk ise, Batı dünyasında kronik karaciğer hastalığının yaygın nedenlerinden biri olan alkolsüz yağlı karaciğer hastalığıdır (NAFLD) genel popülasyonda %6,3-33'lük bir prevalansa sahiptir [45]. Viral hepatit, aşırı alkol tüketimi, uyuşturucuyla ilişkili karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, genetik metabolik karaciğer hastalığı ve diğer hastalıklar gibi ikincil nedenler olmadan karaciğerde >%5 yağ birikimi olarak tanımlanır [46]. NAFLD sadece hepatik steatoz (iltihaplanma olmadan karaciğer dokusunda yağ birikimi) gibi iyi huylu formları değil aynı zamanda fibrozisli veya fibrozissiz steatohepatiti (iltihaplanma ve hepatoselüler hasarla karaciğer dokusunda yağ birikimi) de içerir ve bu da karaciğer sirozunun ve muhtemelen hepatoselüler karsinomun nedeni olabilir [47]. PCOS'a benzer şekilde, NAFLD obezite, IR, kardiyovasküler bozukluklar ve tip 2 diabetes mellitus ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. PCOS'ta NAFLD için ana risk faktörleri arasında hiperandrojenemi, IR, obezite, kronik düşük dereceli inflamasyon ve OS bulunur [48]. İnflamasyon PCOS'un patogenezi ile bağlantılıdır ve düşük dereceli inflamasyon PCOS hastalarında IR'yi aracılık eder. IR, diğer yandan mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda azalma, inflamasyon, nekroz ve fibroz oluşumundan sorumlu olan hiperinsülinemiye yol açar ve bu da nihayetinde NAFLD'nin ilerlemesine yol açar [49].

3.3.PCOS'ta Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki

Çok çeşitli kardiyovasküler hastalıklar, OS'nin potansiyel nedenlerden biri olarak doğrulandığı heterojen patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. OS, aterosklerotik plakların, sonraki koroner arter hastalığının (KAH) ve akut koroner sendromların (AKS) patogeneziinde kabul edilmiş bir risk faktörüdür. OS'nin kardiyak fonksiyonu hücrel düzeyde etkileme mekanizması ile ilgili olarak, hipertansiyon insidansının, artan ROS seviyelerine bağlı olarak NO'nun azalmış bulunabilirliğinden kaynaklanan vazokonstriksiyona bağlı olabileceği bulunmuştur [50]. ROS seviyelerindeki artış, aritmiye yol açan kalsiyum sinyallerini olumsuz etkileyerek kardiyak fonksiyonu etkiler. Ayrıca kardiyak yeniden şekillenmeyi ve aterosklerotik

plak oluşumunu da etkileyebilir [51]. OS aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde önemli bir olay olan ED'yi tetikleyen mekanizmalardan biridir [35]. İnsülin ET-1'i uyarır, bu da PCOS gibi hiperinsülinemik durumlarda OS'de artışa ve aterosklerotik lezyonların gelişimine yol açar. Ancak, redoks süreçleri heterojen doğalarıyla karakterize edilir. OS ile ilişkili farklı biyobelirteçlerin stabil angina ve ACS ile ilişkisi tekdüze değildir. Farklı yollara ait birçok OS ile ilişkili biyobelirteç daha önce değerlendirilmiştir. Lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 gibi yeni biyobelirteçler son zamanlarda ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalar, ACS ile gelen hastaların stabil CAD hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha kötü bir antioksidan durumuna sahip olabileceğini çalışmalarda göstermiştir [52]. Küçük bir çalışma, herhangi bir kardiyovasküler komplikasyon ortaya çıkmadan önce PCOS hastalarında oksidan durumda bir artış ve antioksidan durumda yetersiz telafi edici bir artış olduğunu gösterilmiştir. Bir çalışmada CVD veya geleneksel CVD risk faktörleri olmayan 27 PCOS hastasından oluşan bir çalışma grubu 18 kontrolle eşleştirilmiş. PCOS hastaları, önemli ölçüde daha yüksek MDA seviyeleri (LPO'nun son ürünlerinden biri) ortaya çıkmıştır [53]. Bu çalışma verileri, PCOS'de oksidan stresin arttığını (CO içeriğiyle ölçülmüştür) ve antioksidan seviyelerinin azaldığını (TAC ile ölçülmüştür) gösteren başka bir çalışmadan elde edilen gözlemlerle doğrulanmıştır [54]. Sonuç olarak, OS ve CVD'nin biyobelirteçleri olan vazokonstriktörlerin düzeyleri PCOS hastalarında kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak, bu risk faktörlerinin yükselmiş düzeyi, aterosklerotik plakların, ardından gelen CAD ve ACS'nin daha yüksek prevalansı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir.

3.4. PCOS hastalarında Oksidatif Stres ve Kanseri riski gelişimi

OS'nin kanser patogenezi ile ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmışlar [55]. Serbest radikaller, DNA hasarı ve epigenetik değişiklikler yoluyla karsinogenezi teşvik eder. Birçok meta-analize dayanarak, PCOS hastalarında endometrial kanser riski sağlıklı kadınlara kıyasla 2,7 kat artmıştır [57]. Ancak, 30 yıllık gözlem takibini içeren önemli bir İngiliz çalışması, PCOS'lu kadınlar ve sağlıklı kadın grubu arasında over kanseri insidansında hiçbir fark göstermemiştir [58]. Bununla birlikte, başka bir büyük vaka-kontrol çalışması PCOS'lu kadınlar arasında 2,5 kat artmış bir risk göstermiştir [59]. Bu sonuçlardan birkaç patomekanizma sorumlu olabilir. PCOS'lu kadınlarda anovuluar döngüler, progesteron tarafından telafi edilmeyen östrojenlerin etkilerine neden olur. Bu, endometrial hiperplaziye neden olabilen aşırı endometrial proliferasyona yol açar. OS nedeniyle, estradiol metabolitleri metillenmez ve ortadan kaldırılamaz. Bu, nükleotid dizisinde bir değişikliğe neden olabilir, DNA mutasyonlarına ve karsinogenezin başlamasına neden olabilir [56]. OS ayrıca sıklıkla PCOS ile birlikte görülen IR'den sorumlu faktörlerden biridir. Bu reaktif türler insülin hücre sinyal yollarını bozarak bu hormona karşı duyarlılığı kötüleştirir [59]. Ek olarak, endometriyumda insülin reseptörleri bulunduğu için, yüksek insülin seviyeleri endometriyal hücreler üzerinde mitojenik bir etkiye sahiptir ve bu da endometriyal kanser gelişimine neden olabilir. Dahası, bu hasta grubundaki yüksek glisemi ve serbest yağ asitleri, IR'yi şiddetlendirebilecek aşırı serbest radikal üretimine neden olur [56]. PCOS genellikle endometrial kanser için iyi kanıtlanmış bir risk faktörü olan obezite ile ilişkili olduğundan, daha yüksek bir BMI'nin sunulan sonuçları etkileyebileceği göz ardı edilemez. Obez hastalarda yaygın olan kronik sistemik inflamasyon ve yüksek ROS, bu insan grubunda patofizyolojik karsinogenezin altında yatan faktörler olarak yaygın olarak kabul edilmektedir [60]. Dahası, birçok çalışma obezitenin endometrial kanser ve pankreas, karaciğer, yumurtalık, meme ve böbrek dahil tüm gastrointestinal kanserler için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hiperandrojenemi, PCOS'nin üç Rotterdam tanı kriterinden biridir [61]. Ayrıca, dihidrotestosteron kaynaklı PCOS'lu sıçanlar üzerinde yapılan hayvan modeli çalışmaları, hiperandrojeneminin IR'yi şiddetlendirebileceğini, dislipidemiye neden olabileceğini ve glutatyon veya SOD gibi yükselmiş OS belirteçleriyle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır [62]. Bu, dolaylı bir şekilde karsinogenezde bir rol oynayabilir, ancak veriler yetersizdir ve yükselmiş androjenlerin önemi daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyar, çünkü bazı çalışmalar bunların insan hücrelerini inflamasyona karşı koruyucu bir rol oynadığını öne sürmektedir [38].

4.SONUÇLAR

Bu çalışma, ROS'un yaygın PCOS üzerindeki karmaşık rolünü araştırmak, anlamak için genel ve yeni bilgiler sağlayarak önemli bir katkı sağlayacaktır. PCOS, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir ve farklı fenotiplerle heterojen klinik belirtiler gösterir. PCOS üzerine uzun bir çalışma geçmişine rağmen etiyojisi hala bilinmemektedir. Ancak, son araştırmalar PCOS'un sağlam epigenetik ve çevresel etkilere sahip karmaşık birçok genli bozukluk olabileceğini öne sürmektedir. Çok sayıda çalışma PCOS hastalarında daha anlamlı OS belirteç seviyeleri göstermiştir. PCOS hastalarında oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olan OS, metabolik sendrom, IR, hiperandrojenemi, CVD'ler, üreme başarısızlığı ve kanser riskinde artış riskine katkıda bulunabilir. Dahası, oksidan ve antioksidan durumu, diyet, BMI ve enzimatik ve diyet antioksidanlarındaki farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda bireyler arasında değişmiştir. Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda PCOS'da oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak, oksidatif stresi azaltabilecek etkili bir antioksidan terapi PCOS'da mevcut tedaviye ek bir tedavi seçeneği olabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, PCOS'da üzerinde kesin mekanizmanın anlaşılmasına yönelik gereken hedeflere ışık tutabilir. Her biyo belirtecin ölçümünü standardize etmek ve OS'nin patofizyolojisini ve PCOS üzerindeki etkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.KAYNAKLAR

- [1] HF. Escobar-Morreale, Polycystic ovary syndrome: definition, etiology, diagnosis and treatment. Nature Reviews. Endocrinology14270–284, 2018. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [2] E. Rudnicka, M. Kunicki , Calik, A. Ksepka , K. Suchta , A. Duszewska , K.Smolarczyk and R.Smolarczyk, Anti-Müllerian hormone in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS. International Journal of Molecular Sciences2212507. 2021a. (<https://doi.org/10.3390/ijms222212507>) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [3] R. Herman, M.Jensterle Sever, A.Janez and V.Dolzán, Interaction Between Oxidative Stress and Chronic Inflammation in PCOS: Role of Genetic Resilience in PCOS Risk and Treatment Responses. London, UK: IntechOpen. (<https://doi.org/10.5772/intechopen> 2019.88698) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [4] Y.Ryu, SW.Kim, Y.Y.Kim and S.Y.Ku, Animal models for human polycystic ovary syndrome (PCOS) focused on the use of indirect hormonal perturbations: a literature review. International Journal of Molecular Sciences202720. 2019. (<https://doi.org/10.3390/ijms20112720>) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [5] A.Mancini, C.Bruno , E.Vergani , C.d'Abate , E.Giacchi and A.Silvestrini Oxidative stress and low-grade ovarian syndrome in polycystic ovary syndrome: controversies and new perspectives. International Journal of Molecular Sciences 20212. 21667. (<https://doi.org/10.3390/ijms22041667>) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [6] M.Murri , M.LuqueRamírez, M.Insenser , M.OjedaOjeda and H.F.EscobarMorreale Oxidative stress and circulating markers of polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update19268–288. 2013. (<https://doi.org/10.1093/humupd/dms059>) Crossref Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [7] L.J. Yan and R.S. Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is oxidatively altered during aging. Proc Natl Acad Sci U S, (1998) A;95:896-901.
- [8] R. Dokuyucu, A.Karateke and H.Gokce, Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol;183:23-27. (2014)
- [9] B.S, Berlett and ER, Stadtman, Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. J Biol Chem.;272:20313-20316. Oxidative stress for sickle cell anemia. Blood Cells, (1997). Mol Dis.;52(4):230–5
- [10] D.Y, Şahin, Z.Elbasan and M.Gür, Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. J Clin Exp Invest;3:174-180.Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005).
- [11] Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem(2012). ;12:1161-1208. Mohammadi M 2019Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. International Journal of Preventive Medicine1086. (https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [12] K.Kılınç and A.Kılınç, Oxygen radicals as intermediate molecules of oxygen oxidation. Hacettepe Medical Journal;33:110-118. (2002)
- [13] M. Valko, H.Morris and MT.Cronin, Metals, toxicity and oxidative stress.CurrMedChem ;12:1161-1208. (2005).
- [14] S.Moncada, RM.Palmer and EA.Higgs, Nitricoxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev;43:109-142. (1991).
- [15] K.Jomova and M.Valko, Metal-induced oxidative stress and developments in human diseases. Toxicology; (2011). 283:65-87.
- [16] A.Ayala, MF.Muñoz and S.Argüelles, Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev;2014:360438. (2014).
- [17] H.Yin, L.Xu and NA.Porter, Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis.Chem Rev;111:5944-5972 (2011).
- [18] Pizzino G , Irrera N , Cucinotta M , Pallio G , Mannino F , Arcoraci V , Squadrito F , Altavilla D & Bitto A

- 2017Oxidative stress: consequences and benefits for human health.Oxidative Medicine and Cellular Longevity20178416763. (<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [18] G.Pizzino , N.Irrera , M.Cucinotta , G.Pallio , F.Mannino , V.Arcoraci , F.Squadrito , D.Altavilla & A.Bitto Oxidative stress: consequences and benefits for human health.Oxidative Medicine and Cellular Longevity20178416763. 2017.(<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [19] Tatone C, Di Emidio G, Placidi M, Rossi G, Ruggieri S, Tacaliti Ch, D'Alfonso A, Amicarelli F & Guido M 2021They can be used with AGEs in PCOS: animal and clinical studies available.Journal of Endocrinology251R1–R9. (<https://doi.org/10.1530/JOE-21-0143>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [20] O.M.Ighodaro and O.A.Akinloye, First-line defense antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX): their essential roles in the entire antioxidant defense network.Alexandria Medical Journal2018. 154287–293. (<https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>) Cross-reference Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [21] J.K. Sandhu, A.Waqar , A .Jain , C.Joseph, K.Srivastava , O.Ochuba , T.Alkayyali , S.W. Ruo and S.Poudel, Effect of oxidative stress and antioxidant N-acetylcysteine on ovulation and functional activity in the treatment of polycystic ovary. Cureus13e17887. 2021. (<https://doi.org/10.7759/cureus.17887>) Search in PubMed Google Scholar Citation
- [22] X.Cheng & B.He Clinical and biochemical potential of antioxidants in the treatment of polycystic ovary syndrome. International Journal of Women's Health 2022.14467–479.(<https://doi.org/10.2147/IJWH.S345853>) crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [23] M.Malamouli , I.Levinger , A.J.McAinch , A.J.Trewin , Rodgers RJ and MorenoAsso A Mitochondrial profile in polycystic ovary syndrome: effect of exercise.Journal of Molecular Endocrinology2022.68R11–R23. (<https://doi.org/10.1530/JME-21-0177>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [24] P.Shukla & S.Mukherjee , Mitochondrial dysfunction: an emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome.Mitochondria 2020. 5224–39. (<https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.02.006>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [25] C.h.I.Enechukwu , A.J.Onuegbu , M.J. Olisekodiaka , G.U.Eleje , J.I.Ikechebelu , J.O.Ugboaja, U.K.Amah , J.E.Okwara and A.O.Igwegbe, Oxidative stress markers and lipid profiles in a tertiary polycystic ovary syndrome patient in Nigeria.Obstetrics and Gynaecology62335–343. 2019.(<https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.5.335>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [26] Y.Liu, Z.Yu, S.Zhao, L.Cheng, Y.Man , X.Gao and H.Zhao, Oxidative stress markers in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome are associated with reduced embryo traits.Journal of Assisted Reproduction and Genetics38471–477. 2021.(<https://doi.org/10.1007/s10815-020-02014-y>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [27] H.J.Forman and H.Zhang, Targeting oxidative stress in disease: the promise and limitations of antioxidants.Nature Reviews. Drug Discovery20689–709. 2021.(<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>) Crossref Search PubMed Google Scholar
- [28] M.Abudawood , H.Tabassum, A.H.Alanazi , F.Almusallam , F.Aljaser , M.N.Ali , N.D.Alenzi , S.T. Alanazi, M.A.Alghamdi and G.H.Altoum, Oxidative stress induced by metal excess in polycystic ovary syndrome (PCOS) Economic status.Scientific Reports1122935. et al.2021.(<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02120-6>) Search PubMed Google Scholar Export Citation Export Citation
- [29] A.Talat , P.Satyanarayana and P.Anand, Alternatives in polycystic ovary syndrome may be associated with superoxide dismutase.Indian Journal of Obstetrics and Gynaecology726–12.(<https://doi.org/10.1007/s13224-021-01430-z>) 2022.Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [30] M.Kanafchian , S.Esmaeilzadeh, S.Mahjoub , M.Rahsepar and M.Ghasemi Status of serum copper, magnesium and total antioxidant capacity in polycystic ovary syndrome.Biological Trace Element Research193111–117. 2020.(<https://doi.org/10.1007/s12011-019-01705-7>) Crossref Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [31] A.Agarwal, A.AponteMellado , B.J.Premkumar , A.Shaman and S.G.Agarwal ,Effects of oxidative stress on female reproduction: a review.Reproductive Biology and Endocrinology 2012.1049. (<https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [32] H.R.Behrman, P.H.Kodman , SL.Preston and S.Gao, Oxidative stress and the ovary.Journal of the Society for Gynecological Research2001.8S40–S42. ([https://doi.org/10.1016/s1071-5576\(0000106-4](https://doi.org/10.1016/s1071-5576(0000106-4)) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [33] N.Sugino, Roles of reactive oxygen species in the corpus luteum. Animal Science Journal 2006. 77556–565. (<https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2006.00386.x>) Crossreference Search PubMed Google Scholar Export Citation Export
- [34] R.NuñezCalonge , S.Cortés, L.M.GutierrezGonzalez , R.Kireev , E.Vara, L.Ortega , P.Caballero, L.Rancan and J.Tresguerres, Oxidative stress in follicular fluid of young low-responding women stress, compared to fertile oocyte donors. Reproductive Biomedicine Online 2016. 32446–456. (<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.010>) Cross reference Search PubMed Google Scholar Export Citation Export Citation
- [35] E.Diamanti-Kandarakis and A.Dunaif, Insulin resistance and polycystic ovary revisited: An update on mechanisms and implications. Endocrine Reviews 2012.33981–1030. (<https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>) Cross reference Search PubMed Google Scholar Export Citation

- [36] A.Velthut, M.Zilmer, K.Zilmer, T.Kaart, H.Karro and A.Saluments, IVF/ICSI high blood plasma antioxidant status is favorable for achieving pregnancy. *Reproductive Biomedical Online* 2013.26345–352. (<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.12.012>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [37] M.Pollak, Insulin and the insulin-like growth factor growth family in neoplasia: an update. *Nature Reviews. Cancer* 2012. 12159–169. (<https://doi.org/10.1038/nrc3215>) Cross reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [38] F.Gonzalez, C.L.Sia, M.K.Shepard, N.S.Rote & J.Minium Hyperglycemia-induced oxidative stress, polycystic ovary syndrome 2012a.
- [39] F.Gonzalez, N.S.Rote, J.Minium & J.P.Kirwan, Reactive oxygen species - oxidative stress induced by insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 336–340. 2006. (<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1696>) Crossref PubMed Search Google Scholar Export Citation
- [40] L.Zhao, Z.Zhu, H.Lou, G.Zhu, W.Huang, S.Zhang & F.Liu, Polycystic ovary syndrome (PCOS) and recovery from heart disease (CHD) risk: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016.733715–33721. (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9553>) Crossref PubMed Search Google Scholar Export Citation
- [41] L.Chen, W.M.Xu, and D.Zhang, Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress with fat mass in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Infertility* 2014.1021167–1174.e4. (<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.027>) Crossref PubMed Search Google Scholar Export Citation
- [42] W.Cai, M.Ramdas, L.Zhu, X.Chen, G.E.Stricker, and H.Vlassara, Oral advanced glycation end products (AGEs), antioxidants AGE receptor-1 and sirtuin-1 in the body reduce insulin resistance and diabetes. *PNAS* 2012. 10915888–15893. (<https://doi.org/10.1073/pnas.1205847109>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [43] E.Tantalaki, C.Piperi, S.Livadas, A.Kollias, C.Adamopoulos, A.Koulouri, C.Christakou and E.Diamanti-Kandarakis, Effect of advanced glycation end therapy (AGEs) dietary modification on hormonal and profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones* 2014. 1365–73. (<https://doi.org/10.1007/BF03401321>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [44] J.H.Chen, X.Lin, C.Bu and X.Zhang, The detailed role of advanced glycation in motility and considerations for possible dietary and therapeutic intervention strategies. *Nutrition and Metabolism* 2018. 1015 72. (<https://doi.org/10.1186/s12986-018-0306-7>) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [45] N.Chalalani, Z.Younossi, J.E.Lavine, A.M.Diehl, E.M.Brunt, K.Cusi, M.Charlton and A.J.Sanya, Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of the American Association for the Study of Gastroenterological Diseases, the American College of Gastroenterology, and the American Practice guideline provided by the Society of Gastroenterology. *Hepatology* 2012.552005–2023. (<https://doi.org/10.1002/hep.25762>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [46] B.J.Perumpail, M.A.Khan, E.R.Yoo, G.Cholankeril, D.Kim and A.Ahmed Nonalcoholic fatty diseases clinical epidemiology and possible diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2017. 238263–8276. (<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [47] H.Jarvis, D.Craig, R.Barker, G.Spiers, D.Stow, Q.M.Anstee and B.Hanratty, Probabilities of metabolic risk and emerging advanced heart disease in nonalcoholic fatty liver (NAFLD): a registry-based observational record, systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine* 2020.17e1003100. (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100>) Cross-reference Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [48] D.Wang & B.He, Current perspectives on analytical fatty statistical data with polycystic ovary syndrome analysis. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity* 2022. 241281–1291. (<https://doi.org/10.2147/DMSO.S362424>) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [49] A.Engin, Non-alcoholic fatty neurological disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 960443.2017.–467 (https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_19) Cross-reference PubMed Google Search Academic Export Citation
- [50] F.Duică, C.A.Dănilă, A.E.Boboc, P.Antoniadis, C.E.Condrat, S.Onciul, N.Suciu, S.M.Crețoiu, V.N.Varlas & D.Crețoiu, Effect of polycystic ovary disease on increased oxidative stress. *Frontiers in Endocrinology* 18 614679. 2021. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.614679>) PubMed Search at Google Scholar Export Citation
- [51] B.N.Hyderali & K.Mala, Oxidative stress and restorative stresses in polycystic ovary surgery. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 19115–22. 2021. (<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.05.005>) PubMed Search in Google Scholar Export Citation
- [52] V.Lubrano, A.Pingitore, I.Traghella, S.Storti, S.Parri, S.Berti, R.Ndreu, A.Andrenelli, C.Palmieri & G.Iervasi and others, Emerging OS biomarkers in acute and stable operating arterial systems: compartments and compartments. *Antioxidants* 2019. 8115. (<https://doi.org/10.3390/antiox8050115>) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [53] T.Sabuncu, H.Vural, M.Harma & M.Harma, OS in polycystic ovary syndrome and its contribution to the dual risk. *Clinical Biochemistry* 2001. 34407–413. ([https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(0100245-4\)](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(0100245-4))) Crossreference Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- [54] V.Fenkçi, S.Fenkçi, M.Yilmazer & M.Serteser, Polycystic ovary syndrome, statistically the structure of the general appearance and OS can be affected by the risk of external appearance. *Fertility and Infertility* 80123–127. 2003. ([https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(0300571-5\)](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(0300571-5))) Cross reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [55] A.Federico, F.Morgillo, C.Tuccillo, F.Ciardello & C.Loguercio, Chronic disease and oxidative stress in human carcinogenesis. *International Journal of Cancer* 2001.212381–2386. (<https://doi.org/10.1002/ijc.23192>) Cross reference Search PubMed Google Scholar search Export citation

- [56] T.Zuo, M.Zhu and W.Xu, Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016. 20168589318. (<https://doi.org/10.1155/2016/8589318>) Search in PubMed Google Scholar Export citation
- [57] B.G.Chittenden, G.Fullerton , A.Maheshwari and S.Bhattacharya, Polycystic ovary syndrome and gynecologic cancer risk: a review. *Reproductive Biomedical Online* 2009.19398–405. ([https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(1060175-7\)](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(1060175-7))) Crossreference Search in PubMed Google Scholar Export citation
- [58] T.Pierpoint, P.M.McKeigue , A.J.Isaacs , S.H.Wild and H.S.Jacobs, Mortality in women with polycystic ovary syndrome during long-term follow-up. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998. 51581–586. ([https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(9800035-3\)](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(9800035-3))) Crossref Search in PubMed Google Scholar Export citation
- [59] J.M.Schildkraut , P.J.Schwingl , E.Bastos , A.Evanoff and C.Hughes, Risk of epithelial ovarian cancer in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynaecology* 1996.88554–559. ([https://doi.org/10.1016/0029-7844\(9600226-8\)](https://doi.org/10.1016/0029-7844(9600226-8))) Crossref Search in PubMed Google Scholar Export citation Citation
- [60] J.L.Evans, B.A.Maddux and I.D.Goldfine, Principles of oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxidants and Redox Signaling* 2005.71040–1052. (<https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1040>) Crossreference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [61] H.J.Teede , M.L.Misso , M.F.Costello , A.Dokras , J.Laven , L.Moran, T.Piltonen, R.J.Norman and International PCOS Network Recommendations from international evidence-based solutions for the evaluation and management of polycystic ovary. *Fertility and Infertility* 2018.110364–379. (<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>) Crossreference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- [62] S.Tepavčević , D.V.Milutinović , D.Macut , J.Stanišić , M .Nikolić , I.Božić-Antić , S.Rodaljević , J .Bjekić-Macut , G.Matić & G.Korićanac Cardiac nitric oxide synthases and Na⁺. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2015.123303–307. (<https://doi.org/10.1055/s-0035-1548929>) Search PubMed Google Scholar Export Citation