



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI HASTALARDA YENİ
BİR ANTİOKSİDAN MARKERİ OLAN 5,5 DITHIOBİS (2-
NİTROBENZOİC ACID) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nur Kerime KAYNAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat ALAY

VAN
2023



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI HASTALARDA YENİ
BİR ANTİOKSİDAN MARKERİ OLAN 5,5 DITHİOBİS (2-
NİTROBENZOİC ACİD) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nur Kerime KAYNAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat ALAY

VAN
2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda eğitime başladığım ilk günden bitirme sürecime kadar bilgisini ve tecrübesini bizlere aşıl原因an saygıdeğer Prof. Dr. Ramazan ESEN hocama,

Eğitim sürecim boyunca bilgisini ve desteğini benden esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren tez danışmanım, saygıdeğer Doç. Dr. Murat ALAY hocama,

Tıbbi Biyokimya da bilgi ve tecrübesi ile bize yol gösteren Ankara Bilkent Şehir Hastanesinden saygıdeğer Doç. Dr. Salim NEŞELİOĞLU hocama,

Tez çalışmamızda istatistik analizi ile yardımlarını bize sunan, saygıdeğer Doç Dr. Sadi ELASAN hocama,

Uzmanlık eğitimim dönemi boyunca bilgileriyle ışık tutan, yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamama emeği geçen sevgili Dr. Aslı Gizem TIRAŞCI'ya, Endokrinoloji Bölümü çalışanlarına, kan alma ünitesinin değerli hemşirelerine ve birlikte öğrenerek ve keyifle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma da gönülden teşekkür ederim.

Rotasyon yaptığım sürede bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Radyoloji öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Büyük bir fedakarlıkla, hayatımın her anında yanımda olduklarını hissettiren emekleri asla ödenemeyecek olan annem Muazzez ERDOĞAN' a ve babam Halis ERDOĞAN' a ve sevgisi, ilgisi, desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Cumali KAYNAR'a ve varlığına şükrettiğim canım oğlum Emirhan KAYNAR'a teşekkür ederim.

Dr. Nur Kerime KAYNAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Polikistik Over Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Klinik Bulgular.....	5
2.1.3. Laboratuvar Bulguları:.....	8
2.1.4. Radyolojik Görüntüleme.....	10
2.1.5. Ayırıcı Tanı	11
2.1.6. Tedavi	12
2.2. Serbest Radikaller.....	13
2.2.1. Serbest Radikal Türleri	13
2.2.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Rollerini.....	14
2.2.3. Serbest Radikallerin Üretimi Ve Temizlenmesi	14
2.3. Oksidatif Stres	15
2.4. Antioksidan Tanımı	17
2.5. Tiyoller	18
2.5.1. Dinamik Tiyol-Disülfid Dengesi	21
2.6. Nitrobenzoik Asit	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. Hasta Seçimi.....	24
3.2. Araştırmaya Dahil Edilen Gönüllülerde Dahil Edilme Kriterleri:.....	24
3.3. Araştırmaya Alınmama Kriterleri:.....	24
3.4. Çalışma Protokolü, Yöntemler ve Uygulanacak İşlemler:	25
3.5. İstatistik Veri Analizi:	25

4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	30
6. KAYNAKLAR.....	33



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	PKOS prevalansını artıran durumlar.....	3
Tablo 2.	PKOS tanı kriterleri	4
Tablo 3.	PKOS belirti ve bulguları.....	6
Tablo 4.	PKOS’da görülen hormonal değişiklikler.....	9
Tablo 5.	PKOS’un ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler	10
Tablo 6.	PKOS’ da tedavi seçenekleri	12
Tablo 7.	Oksidatif stres kaynaklı organ hasarı	16
Tablo 8.	Antioksidanların oksidatif stres üzerinde etki mekanizmaları.....	17
Tablo 9.	Biyolojik olarak sınıflandırılan ana tiyol bileşikleri	19
Tablo 10.	Tiyol-disülfid dengesizliğinin patogenezi ile ilişkili olduğu hastalıklar	22
Tablo 11.	Hasta Gönüllü ve Sağlıklı Gönüllü Gruplar arasındaki klinik semptom ilişkileri	27
Tablo 12.	Ölçümlerin Gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	29
Tablo 13.	Laboratuvar testlerinin referans aralıkları.....	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	PKOS'ta görülen over kistleri.....	5
Şekil 2.	Ferriman Gallwey Skorlaması	7
Şekil 3.	Android Tip Obezite	8
Şekil 4.	PKOS'da görülen hormonal değişiklikler.....	9
Şekil 5.	Polikistik overin 3 boyutlu USG görünümü	11
Şekil 6.	Serbest radikallerin hücre hasarına yol açma mekanizması.....	15
Şekil 7.	Oksidatif denge	18
Şekil 8.	Tiyol yapısı	18
Şekil 9.	Disülfit yapısı	20
Şekil 10.	Tiyol ve Disülfit homeostazı.....	21
Şekil 11.	2-Nitrobenzoik asitin genel yapısı	23
Şekil 12.	Thiol Ortalama	27
Şekil 13.	Disulfide Ortalama.....	28

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AE-PCOS Society	: Androgen Excess and PCOS Society
ASRM	: American Society of Reproductive Medicine
B-HCG	: Beta Human Chorionic Gonadotropin
CAT	: Katalaz
Cys	: Sistein
CySS	: Sistin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DHEA-SO4	: Dihidroepiandrosteron Sülfat
ERK	: Extracellular Signal Regulated Kinase
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embriology
FSH	: Folikül Sitümüle Edici Hormon
GAPDH	: Gliseraldehit 3-P Dehidrogenaz
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GSH	: Glutasyon
HAİR-AN	: Hiperandrojenizm-İnsülin Rezistansı-Akantozis Nigrikans
I/R	: İskemi-Reperfüzyon
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat 1
ITP	: İmmun Trombositopenik Purpura
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LH	: Luteinizan Hormon
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
NIH	: National Institutes of Health
OKS	: Oral Kontraseptif Haplar
PCK	: Protein Kinaz C
PCOS	: Polycystic Ovary Syndrome
PI3-K	: Fosfotidilinositol 3-Kinaz

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RCS	: Reaktif Klor Türleri
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RSOH	: Sülfenik Asiti
RSO2H	: Sülfirik Asit
RSO3H	: Sülfonik Asit
-SH	: Sülfidril Grup
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TDH	: Tiyol Disülfid Homeostazisi
Tip 2 DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TT	: Total Testosteron
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI HASTALARDA YENİ BİR ANTİOKSİDAN MARKERİ OLAN 5,5 DITHIOBİS (2-NİTROBENZOIC ACID) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nur Kerime KAYNAR

Danışman: Doç. Dr. Murat ALAY

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, VAN, 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Polikistik over sendromu toplumda yaklaşık %10 oranında görülmektedir. Hastalığın fizyopatolojisinde insülin direnci rol oynamaktadır. İnsülin direnci oksidatif strese neden olmaktadır. Çalışmamızda yeni bir belirteç olarak kabul edilen 5,5 dithiobis(2-nitrobenzoic acid) ile polikistik over sendrom tanılı hastalarda insülin direncine bağlı oluşan oksidatif stresi göstermek amacıyla native thiol, total thiol, disulfide, IMA düzeyleri çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 18-45 yaş arası gönüllü bireyler arasından Ferriman-Gallwey sınıflamasına göre hirsutizm kliniği ile gelen 2003 Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendrom tanısı alan kadın hastaların dahil edilmesi planlandı. Aynı yaş grubu hirsutizm kliniği olmayan sağlıklı bireylerin kontrol grubu olarak kabul edilmesi planlandı. Her iki gruptan alınan kandan 5,5 dithiobis çalışılarak bu iki grup bu parametre açısından karşılaştırılacaktır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 80 gönüllünün 60'ı (%75) PKOS tanısı almış kadın hasta, 20'si (%25) herhangi hastalığı olmayan sağlıklı kadındır. Native thiol ortalaması sağlıklı gönüllülerde $402,2 \pm 30,0$ $\mu\text{mol/L}$, hasta gönüllülerde $454,5 \pm 69,2$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. PKOS tanılılarda kontrol grubuna göre çalışma grupları arasında native thiol ortalaması istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,002$). Total thiol ortalaması sağlıklı gönüllülerde $443,3 \pm 31,2$ $\mu\text{mol/L}$, hasta gönüllülerde $496,8 \pm 71,4$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total thiol ortalaması istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,002$). IMA (İskemi Modifiye Albümin) ortalaması sağlıklı gönüllülerde $0,68 \pm 0,01$ ABSU, hasta gönüllülerde $1,00 \pm 0,16$ ABSU olarak saptandı. PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum İMA değerleri istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,001$).

İstatistiksel olarak disulfide, Disulfide/Native thiol, Disulfide/Total thiol, Native /Total thiol, yaş, insülin, testosteron, DHEA-SO₄, LH, FSH, östradiol düzeyinde hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi. Native Thiol, Total Thiol, IMA düzeyi istatistiksel olarak PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu.

PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulunan klinik semptomlar sırasıyla oligomenore ($p=0,001$), amenore ($p=0,013$), hirsutizm ($p=0,001$), akne ($p=0,002$), obezite ($p=0,002$).

Sonuç: Çalışmamız prospektif bir çalışma olmakla beraber mevcut literatüre paralel olarak Ferriman-Gallwey sınıflamasına göre hirsutizm kliniği ile gelen 2003 Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendrom tanısı alan kadın hastalardan oluşturuldu. PKOS tanılılar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında antioksidan düzeyinde anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, antioksidanlar, oksidatif stres, tiyol disülfid dengesi



INVESTIGATION OF 5,5-DITHIOBIS (2-NITROBENZOIC ACID) LEVELS, A NEW ANTIOXIDANT MARKER, IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Dr. Nur Kerime KAYNAR

Supervisor: Assoc. Prof. Murat ALAY

Internal Medicine Specialization Thesis

Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, VAN, 2023

ABSTRACT

Purpose: Polycystic ovary syndrome is seen in approximately 10% of the population. Insulin resistance plays a role in the pathophysiology of the disease. Insulin resistance causes oxidative stress. In our study, native thiol, total thiol, disulfide and IMA levels were studied with 5,5 dithiobis(2-nitrobenzoic acid), which is considered a new marker, in order to show the oxidative stress caused by insulin resistance in patients diagnosed with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods: The study aimed to include voluntary individuals aged 18-45 with a diagnosis of polycystic ovary syndrome based on the 2003 Rotterdam criteria and presenting with hirsutism according to the Ferriman-Gallwey classification. A control group was planned to consist of healthy individuals without hirsutism in the same age group. Blood samples were taken from both groups, and 5,5 dithiobis levels were analyzed for comparison between the two groups.

Findings: Of the total 80 participants in the study, 60 (75%) were women diagnosed with PCOS, and 20 (25%) were healthy women with no known diseases. The average native thiol was found to be 402.2 ± 30.0 $\mu\text{mol/L}$ in healthy volunteers and 454.5 ± 69.2 $\mu\text{mol/L}$ in patients. In PCOS patients, the average native thiol was statistically significantly higher than in the control group ($p=0.002$). The average total thiol was 443.3 ± 31.2 $\mu\text{mol/L}$ in healthy volunteers and 496.8 ± 71.4 $\mu\text{mol/L}$ in patients. Similar to native thiol, total thiol was statistically significantly higher in PCOS patients compared to the control group ($p=0.002$). The average IMA (Ischemia-Modified Albumin) was 0.68 ± 0.01 ABSU in healthy volunteers and 1.00 ± 0.16 ABSU in patient volunteers. Serum IMA values were statistically significantly higher in PCOS patients compared to the control group ($p=0.001$).

Statistically, there were no significant differences between patients and healthy volunteers in terms of disulfide, Disulfide/Native thiol, Disulfide/Total thiol, Native/Total thiol, age, insulin, testosterone, DHEA-SO₄, LH, FSH, and estradiol levels. However, Native Thiol, Total Thiol, and IMA levels were statistically significantly higher in PCOS patients compared to the control group.

Clinical symptoms significantly higher in PCOS patients compared to the control group included oligomenorrhea ($p=0.001$), amenorrhea ($p=0.013$), hirsutism ($p=0.001$), acne ($p=0.002$), and obesity ($p=0.002$).

Conclusion: Our study, conducted prospectively, aligns with the existing literature, forming a group of women diagnosed with polycystic ovary syndrome based on the Ferriman-Gallwey classification and the 2003 Rotterdam criteria for hirsutism. When PCOS patients were compared with the control group, no significant relationship was detected in antioxidant levels.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, antioxidants, oxidative stress, thiol disulfide homeostasis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), endokrinoloji ve metabolizma polikliniği ile kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran fertil durumdaki bayanlarda sıklıkla karşılaşılan bir hastalıktır. Bu bireylerdeki oligomenore-amenore ile hiperandrojenizm hastalığının ön planda görülen bulgularıdır. Genellikle hastalıkta saptanan önemli ipuçları kıllanma artışı, menstrüel düzensizlik ile radyolojik görüntüleme overlerde polikistik yapının seçilmesidir. PKOS' da altta yatan çeşitli nedenler vardır. Genetik ve çevresel etmenlerin birlikte neden olduğu bilinmektedir[1]. PKOS tanısı alan hastadan doğan bireyde ilerleyen yaşlarda PKOS saptanması ile 1. Derece akrabalar arasında PKOS saptanması olasılığı yüksektir. Bu durum hastalığın genetik zemininin kuvvetli olduğunu yansıtmaktadır. Araştırmalarda DENND1A varyasyonunun hastalığın genetiğinde büyük öneme sahip bir etmen olduğu kanaatine varılmıştır[2, 3]. Patofizyolojisi henüz tam olarak netleştirilememiş bir hastalıktır. PKOS tanısı alan kadınlarda sıklıkla insülin rezistansına rastlanmaktadır. Androjen yüksekliği hastalıkta saptanan bir başka önemli durumdur. İnsülin yüksekliği teka hücrelerinin çalışma kapasitesinin artmasına yol açar. Teka hücrelerinden androjen üretimi artar. Dolayısıyla hastalıkta görülen androjen yüksekliği ortaya çıkmış olur[4]. PKOS' lu kadınlarda kalp damar sistemi hastalıkları, metabolik sendrom görülmekte olup fertilitenin olumsuz yönde etkilendiği görülebilmektedir. İnsülin rezistansı direkt olarak hiperandrojenizme yol açmaktadır[5].

Sonuç olarak araştırmamızda, polikistik over sendromu tanılı hastalarda insülin direncine bağlı oluşan oksidatif stresi göstermek amacıyla 5,5 dithiobis(2 nitrobenzoic acid) ile native thiol, total thiol, disulfide, IMA düzeylerinin varlığını saptamayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu (PKOS); klinik olarak kronik anovulasyon, androjen yüksekliği ve ultrasonografik incelemelerde overlerde polikistik görüntü saptanan endokrinolojik bir disfonksiyondur. Klinik açıdan bakıldığında menstrüel düzensizlikler, kozmetik bozukluklarla birlikte infertilite sorununun da eşlik edebildiği bir endokrinolojik ve metabolik disfonksiyondur. Toplumda izlenme oranı ve uzun vadede ortaya çıkacak riskler açısından değerlendirildiğinde PKOS karşımıza ciddi bir halk sağlığı problemi şeklinde çıkmaktadır[6].

1935'te ilk defa 2 bilim insanı tarafından 7 hasta grubunu içerecek şekilde oluşan rapor ile tanımlanan PKOS geçtiğimiz 30 sene içerisinde üç farklı tanı kriterinden oluştuğu belirlenmiştir.1990'da PKOS teşhisi konulabilmesi için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health -NIH)'nde hekimlerin klinik, fizik muayene veya biyokimya tahlil sonuçlarında androjen yüksekliğine ek olarak uzun süreli ovulasyonun olmayışı yeterli parametreler olarak görülmüştür. Yaklaşık 18 yıl önce ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) ve ASRM (American Society of Reproductive Medicine) aracılığıyla üç parametreden ikisinin teşhis için yeterli olduğu Rotterdam kriterleri belirlenmiştir. Bu parametreler hiperandrojenizm, pelvik ultrasonda overlerde polikistik yapının gösterilmesi ile oligoovulasyon veya anovulasyondur.14 yıl önce en son "Androgen Excess and PCOS Society" (AE-PCOS Society) tarafından yayınlanan PKOS teşhisini koyabilmek için laboratuvar kan tahlilinde veya klinik olarak androjen yüksekliğinin mutlak şekilde var olması yanı sıra pelvik ultrason incelemesinde overlerde polikistik yapının gösterilmesi ya da oligoovulasyon veya anovulasyon ile ovulatuvar fonksiyon kaybı gösterilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. PKOS tanısı almış olan hastaların fizik muayene ve kan tahlil sonuçlarına uyum sağlayan klasik konjenital adrenal hiperplazi gibi hastalık gruplarının teşhis kriterlerinde ekarte edilmesi önemle belirtilmektedir[7-9].

Prevalans; sendroma sahip olan olgularda 3 kriter tarafından değerlendirildiğinde; NIH, Rotterdam, AE-PCOS Society arasından 2 kriter; Rotterdam ile AE-PCOS Society baz alındığında PKOS görülme oranı daha fazla arttığı sonucuna varılmaktadır. Bu durumun sebebi; sayılan üç benzer kriterin kullanılıp farklı sonuçlara ulaşılmış olması; değişen hasta topluluklarının dahil edilmesi, fiziki bakıda karar vermede yaşanan güçlükler ile dahil

edilebilen az sayıda hasta topluluğu sayılabilir. Ülkemizde bahsi geçen üç kriter arasından prevalans yüzdeleri geniş hasta topluluklarının dahil edildiği değerlendirmede sırasıyla NIH kriterleri %6.1, PCOS Society kriterleri %15.3, Rotterdam kriterleri ise %19.9 ile kayıtlara geçmiştir[10]. Tablo 1’de PKOS prevalansını artıran durumları verilmiştir.

Tablo 1. PKOS prevalansını artıran durumlar[11]

PKOS Prevalansını Artıran Durumlar
Oligoovulatuvar
İnfertilite
Obezite
Diyabetes Mellitus (Tip 1, Tip 2, Gestasyonel)
Prematüre adrenaj öyküsü
PKOS’lu birince derece yakını olmak
Etnik köken
İlaçlar

PKOS tanısı almış olan bireylerin kronik hastalıklara yüksek oranlarda yatkın olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıklardan önde gelenleri kardiyovasküler sistem ile tip 2 diabetes mellitus(Tip 2 DM) sayılmıştır. PKOS’ un bir çok metabolik sendrom ile birlikte olduğunu düşündüren çalışmaların ardından varılan sonuçlarda insülin fazlalığı ve glukoz tolerasyonunun bozuk olduğu görülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanan PCOS’ lularda 18.5-25(kg/m²) aralığında olan kadınlarda aynı zamanda 30(kg/m²) üzerinde olan kadınlarda da insülin direncine rastlanmaktadır. Görülme sıklıkları incelendiğinde elde edilen verilerde görülmüştür ki PKOS ’lu bireylerde bu oran yaklaşık olarak %70’tir[6, 12]. Androjen yüksekliği PKOS ’lu bireylerde insülin direncinde büyük paya sahip kısmını oluşturmaktadır. Bu duruma yol açan androjenlerin tesirleri; kaslardaki glikojen üretimini düşürüp ,yağ hücrelerindeki sentezlenen yağ asitlerini fazlalaştırıp bedendeki yağ çözülümünü artırarak değiştirdiği kanaatine ulaşılmıştır[13].

PKOS teşhisi konulmuş bireylerde Vücut Kitle İndeksi hesaplanmış ve çoğunlukla 30 ve üzeri bulunmuş olup her PKOS teşhisi alan bireylerde bu hesaplama göre obezitenin eşlik etmediği görülmüştür. Bu durumun sonucunda PKOS’ un obezite ile sık birliktelik gösterdiği kanaatine varılmıştır. PKOS semptom ve bulgularının seyrinde tanı alan hastaların beden yağ miktarı ve dağılımında önemli bir yer tutmaktadır. Yükselmiş yağ doku oranı PKOS’ da ruh hali ve üreme üzerine etkisini göstermektedir. Birden çok çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; PKOS tanısı almış bireylerde VKİ 30 ve üzeri için yüksek risk ortaya çıkmaktadır[14]. PKOS

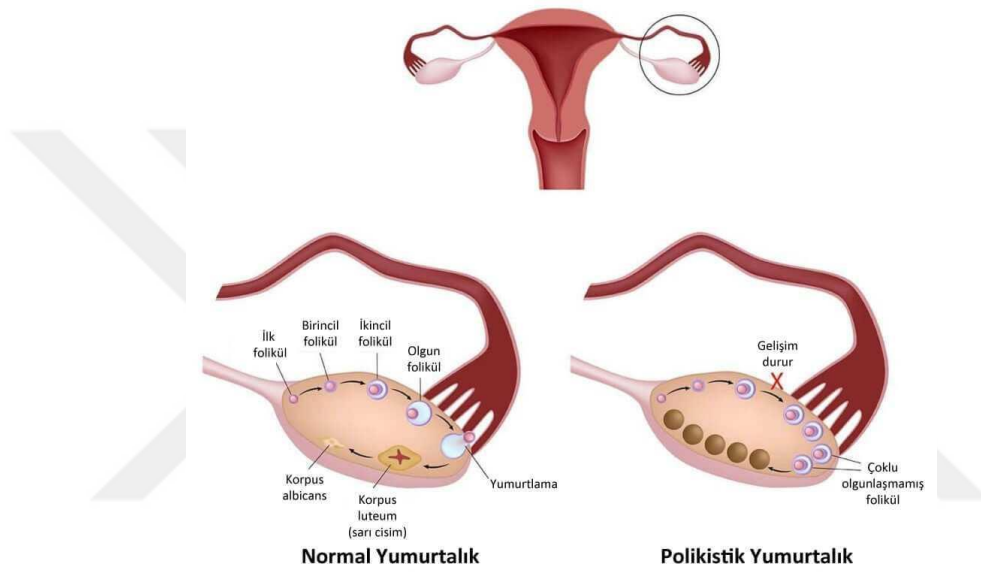
tanılı kadınlarda yükselmiş olan androjen seviyesinin ve ovulasyon olmayışının veya düzensiz ve az oluşunun santral obeziteyle yakından alakalı bir durum olduğu görülmektedir[15]. Yüksek VKİ metabolik sendrom komponentleri oligo-anovulasyon, fertilizasyonun olumsuz yönde etkilenmesine kadar önemli sonuçlarla bir arada olduğu görülmüştür[16]. Yaklaşık 10 yıl önce birden çok çalışmanın ortaya koyduğu veride; VKİ 30 üzerinde olan PKOS tanılı bireylerde vücut kıllanma artışı haricindeki bulgu ve üreme durumuyla ilgili elde edilen neticelerde VKİ 18.5-24 arası PKOS tanılı bireylerden daha olumsuz neticeler ortaya çıktığı anlaşılmıştır[17]. PKOS tanılı bireylerle boy ve kilo hesabı yapılmış ve karşılaştırılmış semptom ve bulgusu olmayan normal bireyler arasında insülin dirençleri birbirlerinden anlamlı bir şekilde farklı ölçülmüş olup, radyolojik olarak yapılan değerlendirmede yağ dokunun belirlenen vücut bölgelerinde anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bunun neticesinde PKOS' lu bireylerde tespit edilen yüksek insülin direnci deri altı yağ dokusunda aşırı yağ birikiminden ayrı bir durum olabileceği ortaya konmuştur[18]. PKOS tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. PKOS tanı kriterleri [19]

PKOS Tanı Kriterleri	
1990 NIH Kriterleri	1-Kronik anovulasyon 2-Hiperandrojenizm (Klinik veya Biyokimyasal) -Diğer nedenlerin ekartasyonu -İki kriterde tanı için gerekli
2003 Rotterdam Kriterleri	1-Kronik oligo/anovulasyon 2-Hiperandrojenizm (Klinik veya Biyokimyasal) 3-Polikistik over morfolojisi -Diğer nedenlerin ekartasyonu -Üç kriterden ikisi tanı için yeterli
2006 AES Kriterleri	1-Hiperandrojenizm (Klinik veya Biyokimyasal) 2-Ovaryan disfonksiyon (oligo/anovulasyon veya polikistik over morfolojisi) -Diğer nedenlerin ekartasyonu -İki kriterde tanı için gerekli

Neticede, PKOS günümüzde nedeni net bir şekilde ortaya konulamamış olup mekanik, fiziksel ve biyokimyasal işlevlerde ortaya çıkan bozukluklar arasında hiperandrojenizm, insülin direnci, anormal lütein yapıcı hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinin oluşturduğu bir tanımdır. PKOS' da genetik etmenler sürece katkı sağlar. İnsülin direnci kanda yüksek insülin seviyelerine yol açarak bu konuda etkisini ortaya koymuştur. PKOS tanısı alan bireyler genellikle VKİ 25-30 arasında veya 30 üzerindedir. PKOS' da yağ doku miktarının

yükselmesi ve insülin direnci, yüksek tansiyon, kanda yüksek lipid seviyeleri, kalp damar sistemi hastalıkları ve şeker hastalığında büyük oranda risk oluşturmaktadır. Yol açtığı bu hastalıkların önceden tanı konulması ve gerekli tedbirlerin alınması büyük önem arz etmektedir. Spor yapmak, yiyeceklerle alınan günlük kaloriye dikkat etmek ve fazla kilodan kaçınmak; PKOS gibi vücudun hormonal ve fiziksel yapısını etkileyen hastalıkların yönetiminde ilk basamak olarak dikkat edilmesi gereken bir adımdır[20].Şekil 1’de PKOS’ta görülen over kistler sunulmuştur.



Şekil 1. PKOS'ta görülen over kistleri [21]

2.1.2. Klinik Bulgular

PKOS puberte öncesinde başlayan adet düzensizliği, kısırlık ve androjen yüksekliğinin vücutta oluşturduğu belirtiler şeklinde klinikte görülmektedir. Adet düzensizliği; adet görmeme, ara kanamalar ve iki menstrüel siklus arasındaki sürenin 35 gün ve daha uzun olması olarak bulgu verir. Tablo 3'te PKOS belirti ve bulguları tablolştırılmıştır. Androjen yüksekliğinde; kıllanma artışı, sivilce, erkek tipi saç dökülmesi ve vücutta yağlanmadır[22, 23].

Tablo 3. PKOS belirti ve bulguları [24]

PKOS'da Bulgular	Belirti Ve	Rastlanma Sıklığı
Oligomenore		%50-90
Hirsutizm		%60-90
İnfertilite		%55-75
Polikistik over		%50-75
Obezite		%40-60
Amenore		%25-50
Akne		%25-30

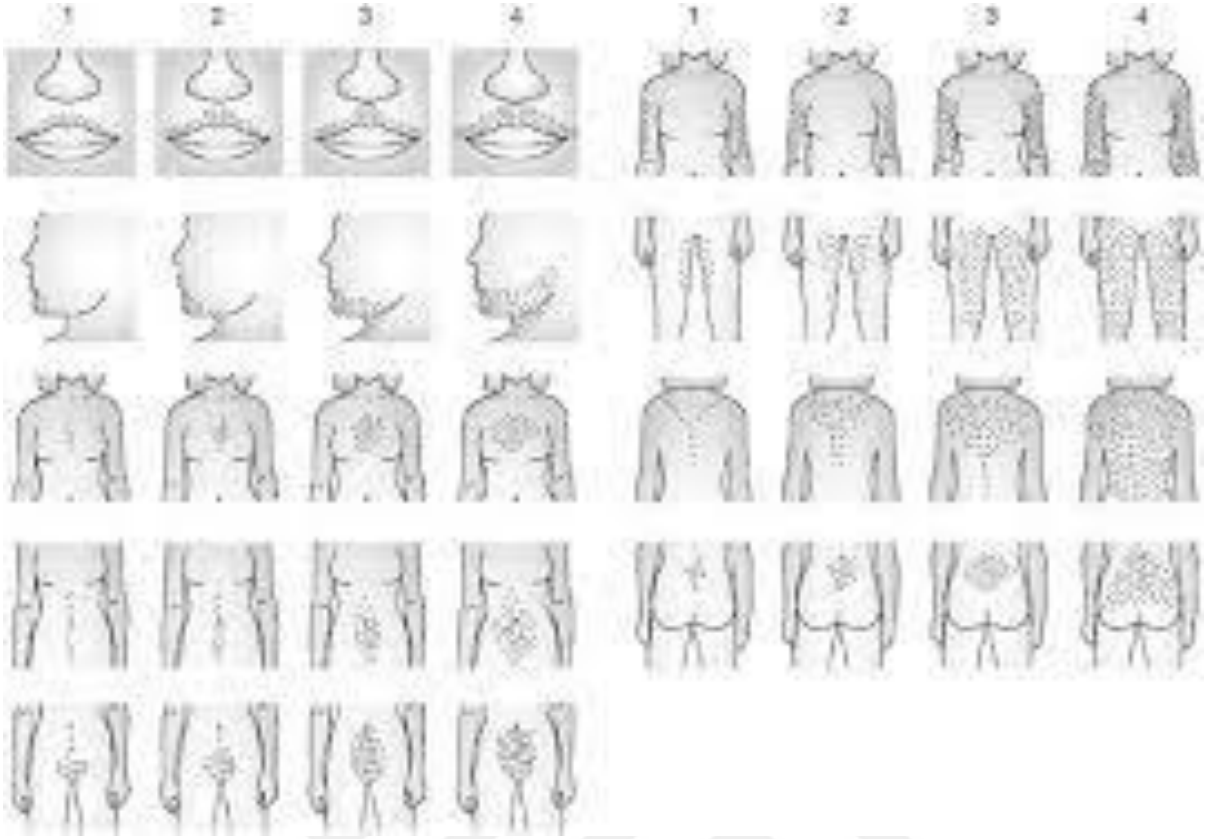
• **Kronik Anovulasyon, Menstruel Düzensizlikler:**

Doğurganlık çağındaki tanı almış olan PKOS'lu bireylerde sıklıkla menstrüel düzensizlik görülmektedir. PKOS'lu bireylerde ilk görülen adet düzensizliği olmakla birlikte menarş yaşında bir değişiklik farkedilmemiştir. Puberte öncesindeki süreçte ortaya çıkan ovulasyon olmayışı veya iki adet arasındaki geçen sürenin 35 gün ve üzerinde oluşu ile hiç adet görmeme bulgularıyla ortaya çıkan bir durumdur. % 50 den fazla PKOS tanılı bireyde oligomenore olduğu saptanmıştır[23, 25].

• **Hirsutizm:**

Kıllanma artışı PKOS tanılı bireylerde semptomatik olarak öne çıkan ve fizik muayenede derecelendirilmesi yapılan bir durumdur. Ferriman-Gallwey metodu kıllanma artışı saptanan hastalarda kullanılır. Üst dudak, çene altı, torakal alan, tüm sırt alanı, tüm batın alanı, ekstremitelerin üst bölgeleri dahil 9 kısımda kıllanma bölgeleri hesaplanarak sonuç 6 ve üzerinde saptanması durumunda PKOS' un en önemli klinik belirtilerinden biri olan hirsutizm vardır denilir. Skorlama sisteminde 0-4 arası puanlama yapılır. Şekil 2'de Ferriman Gallwey Skorlaması gösterilmektedir. Androjen yüksekliğinin başka sonuçları arasında vücuttaki yağ oranındaki artış, erkek tipi kelleşme ve akne görülmektedir[26].

Tetkiklerde serum total testosteron (TT) miktarı ovarian androjen yüksekliği ile seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) miktarından etkilenmediğinden daha değerlidir. Dehidroksiepiandrosteron sülfat (DHEA-S) laboratuvar tetkiklerinde adrenal androjen yüksekliğinde öne çıkmaktadır. Kıllanma artışının %60 dan fazlasının sebebi PKOS gibi algılanmasına karşın öteki sebeplerinde dışlanması gerekmektedir. Bunlar arasında; Cushing sendromu, tiroid fonksiyon bozuklukları, adrenal hiperplazi, hipertekozis, overian yada adrenal androjen salgılayan tümörler sayılabilir[27]. Serum TT ve DHEA-S sonuçları PKOS düşünülen bireylerde over ve adrenal androjen üreten tümör tanısını dışlamaktadır[27].



Şekil 2. Ferriman Gallwey Skorlaması [28]

• **İnfertilite:**

Folikül gelişimi ve olgunlaşması overden salınan hormonlardaki fazlalık veya eksikliklerden etkilenmektedir. LH' ın fazla salgılanması, FSH' daki eksiklik, androjen yüksekliği, insülin direnci ile insülinin fazla salgılanması sonucu oosit olgunlaşma sürecinde yada ovulasyonun olmayışında problem yaratmaktadır [29].

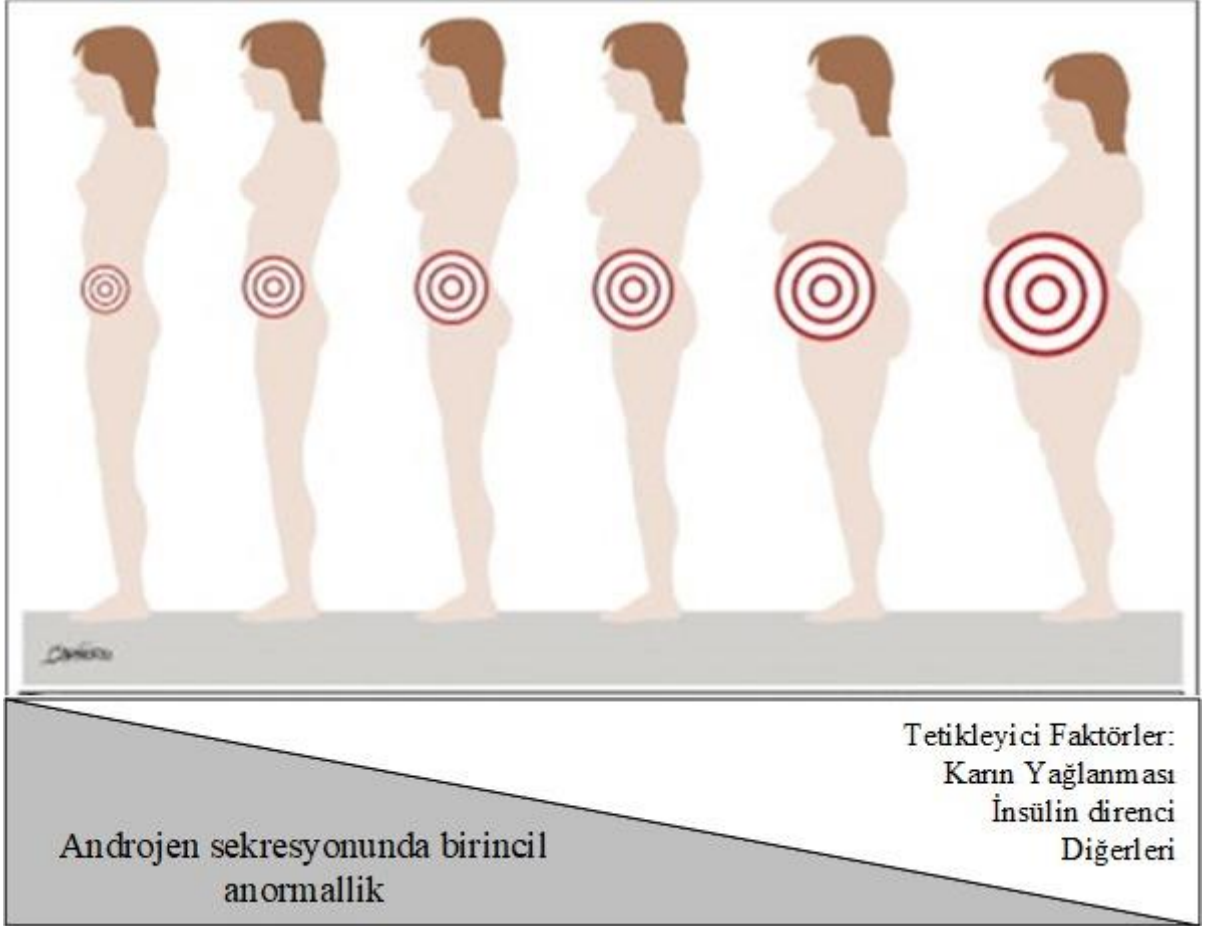
• **Akantozis Nigrikans:**

Çoğunlukla boynun arka kısmında, cilt kıvrımlarında, genital bölgede ve dirseklerde görülen renk koyulaşmasıdır. Dermisin üst tabakasında görülen kalınlaşmalar ile dermiste fibroblast çoğalması görülmektedir. Deride artan koyulaşma olmasına karşın derinin renginin değişmesini sağlayan hücrelerin sayısında artma yada melanosit olarak adlandırılan bu hücreler depolanmamaktadır. Androjen yüksekliği ile insülin direnci birlikte görülüyor ise HAİR-AN sendromu diye nitelendirilir .[30]

• **Obezite:**

PKOS tanısı alan bireylerde %50 den fazla oranda obezite saptanmıştır [31]. Çoğunlukla saptanmış olan bu obezite android tiptedir. PKOS'lu bireylerin %50 den azı normal kilodadır.

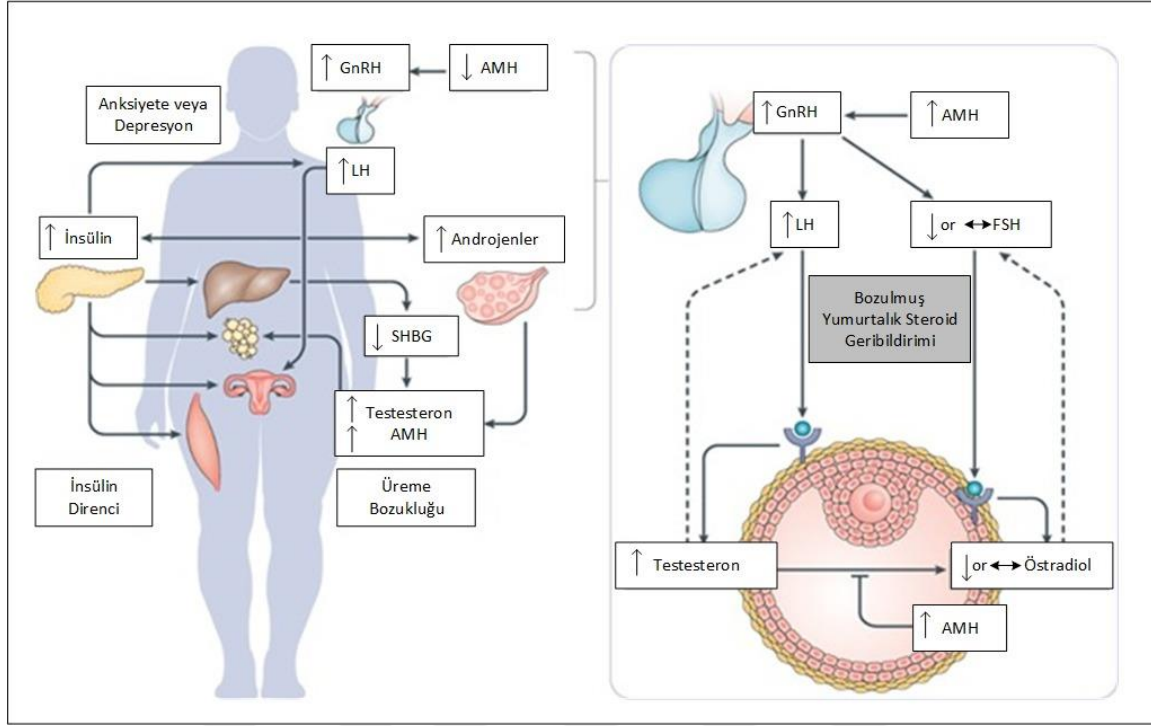
İnsülin rezistansı obez olan veya normal kiloda olan hastalarda izlenebilmektedir fakat obezitenin ağırlığına göre paralellik gösterir. Kilo veren PKOS tanılı bireylerde menstrüel siklusunun görüldüğü sonucuna varılmıştır [15]. Android obezite tipleri Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Android Tip Obezite [15]

2.1.3. Laboratuvar Bulguları:

PKOS' lu hastaların kanında yükselmiş plazma testesteron seviyeleri görülebilmektedir. SHBG düşük seviyelerde görülürken serbest testesteron seviyesi yüksek bulunur. LH artmış olup FSH düzeyi normal saptanabilmektedir. Tanı koymada kullanılan LH/FSH oranının 2 nin üzerinde olması çoğunlukla kullanılan bir ölçümdür. PKOS'da görülen hormonal değişiklikler sırasıyla Şekil 4 ve Tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 4. PKOS'da görülen hormonal değişiklikler [32]

Tablo 4. PKOS'da görülen hormonal değişiklikler [33]

PCOS'daki Serum Hormonları	Değişim
Androjenler; Testosteron, Androstenedion, DHEA-S	Artmış
Lüteinizan Hormon	Artmış
Seks Hormon Bağlayıcı Protein	Azalmış
Östradiol	Artmış
İnsülin	Artmış

Ayrırcı tanı yaparken sıklıkla bu tetkiklerden yararlanılmaktadır. Yapılan laboratuvar tetkikleri bir bütün olarak tanıya gitmede fayda sağlamaktadır. Menstrüel siklus görülmeyen hastada öncelikle beta HCG, tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin bakılmalıdır. Androjen yüksekliği nedenlerinde ek olarak; DHEA-S, androstenedion, 17-OH progesteron istenmelidir. Tablo 5'te PKOS'un ayrırcı tanısı için yapılması gereken testler tablolaştırılmıştır.

Tablo 5. PKOS'un ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler [33]

Testler	Hastalıklar
Prolaktin	Yüksek seviyesi pitüiter sebep, ilaç kullanımı
Tsh	Tiroid hastalıkları
Östradiol+Fsh	Prematür ovarian yetmezlik
17-Oh Progesteron	Geç başlangıçlı konjenital adrenal yetmezlik
Dheas	Adrenokortikal tümör
Androstenedion	Overin androjen salgılayan tümörü
24 Saatlik Üriner Kortizol	Cushing sendromu

2.1.4. Radyolojik Görüntüleme

PKOS tanısı alan hastaların büyük kısmında morfolojik olarak overlerde polikistik yapı görülürken, altta yatan herhangi bir neden bulunamayan kılınma artışı şikayeti ile başvuran bireylerde de benzer durum saptanmıştır [34]. Overlerdeki kistler ile overin büyüklüğü hastalığın tanı alan bireyler üzerinde oluşturduğu olumsuz sonuçlar ile paralellik gösterir [35]. Ultrasonografik (USG) olarak invaziv olmayan bir yöntemle over kistleri radyolojik olarak görülebilmektedir. Şekil 5'te Polikistik overin 3 boyutlu USG görünüm örneği verilmiştir. Rotterdam kriterleri, transvajinal olarak bakılan görüntülemelerde overlerde 2-9 mm boyutlarında 12 den fazla folikül ile over volümünün yükselmesini kapsamaktadır. PKOS tanısı alan ya da almayan bireylerde ilerleyen yaşlarda over volümü ile folikül miktarı düşmektedir. Radyolojik olarak değişen ve gelişen durumlar kriterlerinde bu durumdan etkilenmesine ve güncellenmesine neden olmuştur. PKOS için over volümü > 10 mL ile overlerde 20 ve üzeri folikül saptanması hastalığın tespitinde yararlanılmaktadır [36]. Radyolojik yöntemle görülen over kistleri, androjen yüksekliği ile insülin rezistansını karşılamalarına karşın, PKOS teşhisini ortaya çıkarmada eksik kalmaktadırlar. Yapılan bir araştırmada adet döngüsünde bir problem yaşamayan ve kılınma artışı şikayeti olmayan 68 bireyden 39'unun USG' sinde polikistik yapı tespit edilmiştir [37]. Polikistik yapı saptanan bireylerde, tetkiklerde serum total ve serbest testesteron düzeyleri ile DHEAS düzeyleri öteki bireylerden fazla saptanmıştır [38].



Şekil 5. Polikistik overin 3 boyutlu USG görünümü [39]

2.1.5. Ayırıcı Tanı

PKOS' da androjen yüksekliği ile ovulasyonun düzensiz ve uzun aralıklarla olması veya hiç olmamasına yol açan sebeplerin dışlanması amaçlanmaktadır [40]. Menstrüel siklus düzensizliğine veya menstrüel siklus olmayışına neden olabilecek sebeplerin; hamilelik, prolaktin artışı, prematür over yetersizliği ile tiroid bez bozukluğunun ekarte edilmesi önemlidir. Androjen yüksekliğine sebep olan bir diğer durum olan nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ayırıcı tanı yaparken unutulmaması gerekmektedir. KAH tanısını dışlamak için laboratuvarında 17-hidroksiprogesteron düzeyi görülmeli aynı zamanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi uygulanmalıdır [41]. Cushing sendromunda da kıllanma artışı, VKİ 30 ve üzerinde olması, menstrüel siklus düzensizliği ve aralıklarının uzun olması ile karşılaşılmaktadır. Cushing sendromunun PKOS' dan farkı; ciltte mor çatlaklar ile ekstremitelerdeki kas güçsüzlüğüdür. Ovaryan hipertekozis ya da virilizan tümörlerde serum total testosteron düzeyleri artabilmektedir. Böbrek üstü bezi tümörleri, DHEAS düzeyleri çok fazla miktarda artabilmektedir [42].

2.1.6. Tedavi

PKOS' a yol açan faktörler henüz netlik kazanmamış olup hastanın kliniğini düzeltmek amaçlanmaktadır. Oligomenore, amenore gibi semptomların giderilmesi için çalışılıp fertilizasyonun düzenlenmesi ile androjen yüksekliğinin normal sınırlar içinde tutulması ön planda tutulmaktadır. Sağlıklı yaşam ve hastalığın neden olacağı olumsuz sonuçlardan korunmak için öncelikle uygun diyet ve egzersiz önerileri hastalar için öncelikle dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Tanı konulan hastalarda insülin rezistansından dolayı uygun ilaçlar terapötik olarak kullanılmaktadır [43]. PKOS' da bazı tedavi seçenekleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. PKOS' da tedavi seçenekleri

Tedaviler
Metformin
Anti-androjenik ilaçlar
Progestinler
OKS
Epilasyon
Yaşam tarzı değişiklikleri
Antibiyotik

• Hiperandrojenizm Tedavisi

Androjen yüksekliğinin semptomatik olarak hastalarda tespit edilmesi öncelikle kıllanma artışı ile sivilcelenmeye ve androjenik alopesiye rastlanılabilmektedir [44]. Oral kontraseptif haplar (OKS), GnRH agonistleri, glukokortikoidler ve spironolakton terapötik olarak önemli bir yerdedir [45]. LH salgılanmasını baskılayan OKS 'ler, SHBG seviyesini yükselterek androjen düzeylerini de düşürürler . Androjen karşıtı ajanlardan spironolakton; androjen salınımını süprese etmektedir [46]. OKS kullanılmasının sakıncalı olduğu PKOS tanısı alan bireylerde spironolakton verildiğinde, ek olarak doğum kontrol metodu verilmelidir. PKOS tanılı hastanın hamile olduğu belirlenip spironolakton almaya devam ettiğinde, erkek bebekte cinsel organ maturasyonu etkilenebilmektedir. Terapötik amacıyla kullanılan ilaçlarla kıllanma azaltılabilirken, daha önceden var olan kıllar için bakım ürünleriyle yapılan uygulamalar test edilebilir. OKS ajanlarıyla kıllanma 24 haftaya kadar engellenebilmektedir [47]. PKOS ile takipli bu bireylerde istenen sonuca varana dek bakım ürünlerinden lazer yöntemi ön plana çıkmaktadır [48]. Sivilcelenmelerde OKS ile androjen karşıtı ajanlar verilmekte 12-24 haftada yaklaşık %50 civarında azalma görülmüştür [49].

• İnfertilite Tedavisi

PKOS ile takip edilen kadınlarda kısırlığa rastlanmaktadır. Yumurtlamanın baskılanması, yumurta ve sperm hücrelerinin vücut dışında döllenebilmesi ile hastaya dışarıdan gonadotropin verilmesi hamile kalmayı amaçlayan PKOS tanılı kadınlarda uygulanabilir. Yaklaşık %80 civarında yumurtlamayı etkileyen klomifen sitrat öncelikle kullanılması gereken ilaçtır. Doğurganlık döneminde olmayıp VKİ >30 olan PKOS tanılı bireylerde klomifen sitrat verilmemelidir [50]. Metforminin insülin üzerine etki mekanizmasından dolayı yumurtlamayı teşvik etmiş olur [51]. Klomifen sitrat kullanılarak tedavide hedefe ulaşamayan PKOS tanılı kadınlarda, bir sonraki aşamada dışarıdan gonadotropin verilebilir [52].

• Yaşam Tarzı Değişikliği

PKOS ile takip edilen bireylerde aslında öncelikle önerilen uygun diyet ve egzersiz olmaktadır. Kilolarının %5 düşüşüyle, adet döngülerinin kontrol altına alınması, yumurtlamanın olması ile sonuçlanabilmektedir [53]. Ağırlıklarının azalmasıyla androjen ve insülin düzeyleri gerilerken SHBG miktarı yükselir . PKOS ile takip edilen kadınlarda hamile kalmadan önce ağırlıklarında belli bir miktarda azalma olması, hamileliği olumlu yönde etkilemektedir [54].

2.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, eşleşmemiş elektron sayısı bir veya daha fazla olan kısa ömürlü reaktif kimyasal yapılardır. Serbest radikaller, hücre bileşenlerinin ve moleküllerin oksidasyonu ile oluşup hücrelere zarar verir [55].

2.2.1. Serbest Radikal Türleri

Serbest radikaller aşağıdaki üç tipte sınıflandırılabilir:

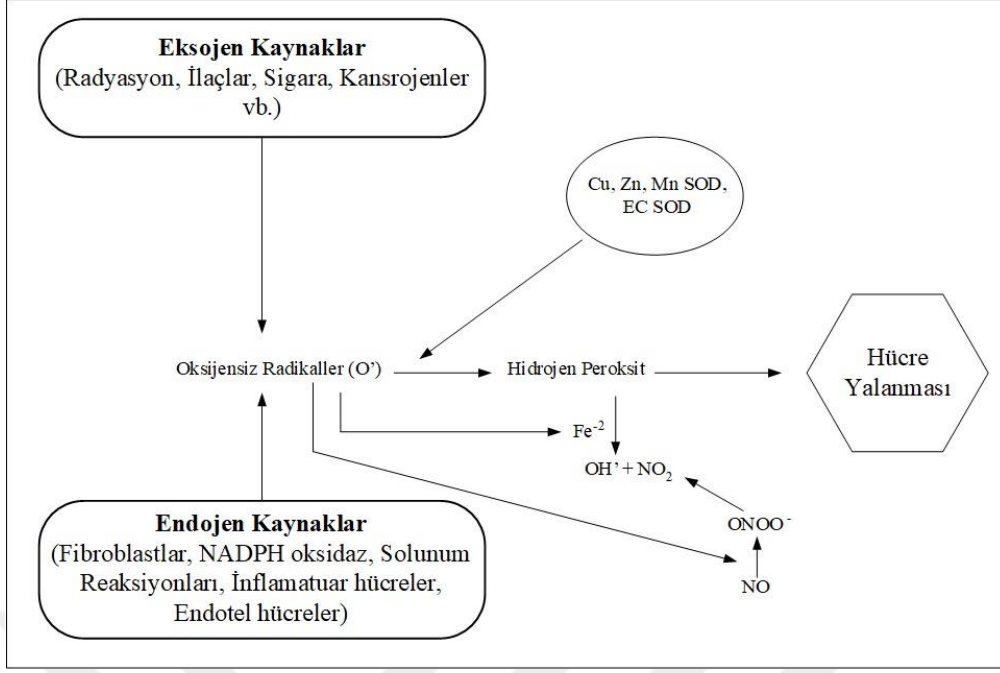
- 1.Reaktif oksijen türleri (ROS).
- 2.Reaktif Azot türleri (RNS) [56].
- 3.Reaktif klor türleri (RCS) [57].

2.2.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Roller

Serbest radikaller yaşamın kökeninde ve evriminde rol oynamaktadırlar. Gen ekspresyonunu değiştiren mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolları gibi hücre içindeki farklı sinyal yollarını aktive etmede önemli olup süperoksit dismutaz ile birlikte hücre ölümünü başlatır [58]. Örneğin, nöronlar tarafından üretilen RNS, nörotransmitterler olarak rol oynarlar ve makrofajlar tarafından üretilenler, bağışıklıkta rol oynarlar. Bunlar ayrıca lökosit adezyonu, tromboz, anjiyogenez ve vasküler tonustan sorumludur. Benzer şekilde ROS, gen transkripsiyonunda, transdüksiyonda ve hücredeki diğer aktivitelerin düzenlenmesinde rol oynar [59].

2.2.3. Serbest Radikallerin Üretimi ve Temizlenmesi

Hem eksojen hem de endojen maddeler hücrelerde ve çevresinde serbest radikaller üretir. Organik bileşiklerin oksijenle enzimatik olmayan reaksiyonlarından üretilebilirler [60]. Bu süreç mitokondride oksidatif fosforilasyon ile de meydana gelebilir. Radyasyon, ROS, RNS, nötrofiller ve makrofaj üretimi, kimyasallar, sigara ve endüstriyel atıklar farklı kaynaklardır [61]. Vücut serbest radikallerin zararlı etkilerini temizlemek için yüksek miktarda serbest radikalleri nötralize edecek ve hücreleri toksik etkilerine karşı koruyacak ve hastalıkların önlenmesine katkıda bulunacak, endojen veya eksojen antioksidanlar üretmek için farklı mekanizmalara sahiptir [60]. Serbest radikallerin hücre hasarına yol açma mekanizması Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Serbest radikallerin hücre hasarına yol açma mekanizması [62]

2.3. Oksidatif Stres

Yaşamı sonlu kılan en önemli faktörün oksijen olduğu tüm dünyada bilinen bir hakikattir. Aerobik yaşamın mühim unsurlarından biridir. Ek olarak, bazen, bu oksijen, nekroza ve nihayetinde hücre apoptozisine yol açan reaktif türler oluşturduğunda hücrelerin ölümüne neden olabilir. RNS ve RCS üstelik hücre içindeki olağan işlevsel süreçlere karışan belirli mekanizmaların üretilmesiyle oksidasyona yol açar [63]. Oksidatif stres, yaşlanma, ilaç etkileri ve toksisite, inflamasyon veya bağımlılık gibi çeşitli faktörler nedeniyle antioksidan ve pro-oksidan homeostasisinde bozulma diye anlamlandırılabilir. Genelde, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi yüksek düzeyde reaktif moleküllerin fazla ortaya çıkması ve yetersiz uzaklaştırılmasıdır [64]. Oksijen, son derece reaktif olma yeteneğine sahip olan yüksek derecede reaktif bir türdür. Serbest Radikaller potansiyel bir şekilde zararlı ve zarar verici maddelerin bir parçasıdır. Oksidatif stres bünyenin hasarlanmamış hücrelerine etki ederek fonksiyonlarını ve özelliklerini yitirmelerine yol açar. Şimdiye kadar, yaklaşık 50'den fazla hastalığın patogenezi serbest radikaller tarafından suçlanmıştır[65]. Oksidatif stres kaynaklı organ hasarları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Oksidatif stres kaynaklı organ hasarı [65].

ORGANLAR	HASARLAR
Akciğer	Astım, kronik bronşit
Böbrekler	Glomerülonefrit, kronik böbrek hastalığı
Eklemler	Artrit, romatizma
Beyin	Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, hafıza kaybı, depresyon, felç
Gözler	Katarakt, retina hastalıkları
Fetüs	Preeklampsi, IU büyüme geriliği
Kalp damarları	Arterioskleroz, hipertansiyon, iskemi, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği
Çoklu organlar	Kanser, diyabet, iltihap enfeksiyonu, yaşlanma

Antioksidan seviyesi sınırlandığında bu hasar zayıflatıcı ve kümülatif hale gelebilir[66]. Oksidasyon nedeniyle DNA, proteinler ve diğer makromoleküllerde hasar, çok çeşitli hastalıkların, özellikle kanser ve kalp hastalığının patogenezinde yer almıştır[67]. Antioksidan terimi, mevcudiyeti, küçük konsantrasyonlarda bile bir maddenin oksidasyonunu engelleyen yada geciktiren rastgele bir molekül için etiketlenebilir. Antioksidan savunmada görev alan ve oksidatif stresin işaretleyicileri diye kabul edilebilecek endojen veya eksojen birkaç tür yada molekül yer alır. Antioksidanlar, etki mekanizmalarına göre zincir kırıcı antioksidanlar veya önleyici antioksidanlar diye iki farklı grupta sınıflandırılabilir [68]. Farklı biyolojik antioksidan türleri arasında örneğin glutatyon (oksidlenmiş/indirgenmiş), vitamin C & E, sistin vb. bulunur [69].

Oksijen aerobik hayat için çok gereklidir ve oksidatif metabolizma temel enerji kaynaklarından birini temsil eder. Sağlıklı bir biyolojik sistem içinde pro-oksidan moleküller ile antioksidan moleküller arasında uygun bir denge hali söz konusudur. Oksidatif stres en temel ifadesi ile biyolojik sistemlerde antioksidan sistem zayıfladığı zaman ROS'nin aşırı üretilmesidir. Oksidatif stresin kadın üreme proseslerini etkileyen patolojik süreçlerin başlatılması veya geliştirilmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. ROS'nin optimal seviyeleri folikül oluşumu, korpus luteum, oosit maturasyonu ve fetoplental gelişme için sinyal iletim yollarını aracılığıyla çok önemli düzenleyici roller üstlenirler. ROS'i fazla miktarda ürettiklerinde zarar veren etkiler oluşturabilirler. ROS'i üreme sistemleri ile yakın ilişkilere sahip oldukları için sıkı şekilde kontrol altında tutulmaları gerekebilir [70]. Kadın üreme sistemlerinde biyolojik proseslerin sorunsuz çalışması için oksidatif stresin optimum konsantrasyonlarda gerekli olduğu anlaşıldı. Bu duruma bir örnek olarak menstrual döngü verilebilir [71]. Bu şekilde her ay düzenli aralıklarla döngünün yenilenmesi sağlanır. Döngünün geç luteal fazda lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve SOD antioksidan aktivitesinin azaldığı bilinmektedir. Östrojen ve progesteron seviyelerinin azalması SOD ekspresyonunu azaltarak

böylece uterusu oksidatif stresin ilerlemesine yol açar. Uterusta oksidatif stresin artışı endometrial tabakanın ve implantasyonun zarar görmesine neden olur. Bununla beraber ROS'nin kontrol altına alınmış seviyelerinde menstrual döngünün yenilenmesini sağlayan endometriumun anjiojenik aktivitesi ile ilişki görülmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler fizyolojik koşullarda ROS'nin üretiminin kontrol altında olduğu seviyelerde normal fizyolojik fonksiyonların devam etmesi için gerekli olduğunu gösterdi [70].

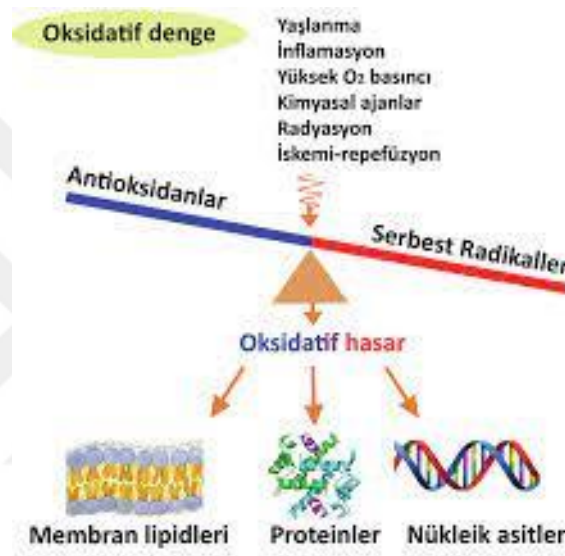
2.4. Antioksidan Tanımı

Antioksidan moleküller oksidantların ve serbest radikallerin etkisini engeller, azaltır, geciktirir veya tamamen temizler ve oksidatif hasardan vücudu korurlar. Bir diğer şekilde; Antioksidanlar, herhangi bir madde olarak hedef molekülün oksidatif hasarını geciktirir, önler veya ortadan kaldırır, diye de tanımlanabilirler [72]. Antioksidan moleküllerin oksidatif stres için bulunmuş ve tanımlanmış etki mekanizmaları Tablo 8'de gösterilmiştir [73].

Tablo 8. Antioksidanların oksidatif stres üzerinde etki mekanizmaları [73]

Etki mekanizması	Örnek
Elektron vererek serbest radikal oluşum zincirini kırmak	Tokoferol
Antiradikal süpürücü enzimler	Süperoksit dismutaz(SOD) aracılığıyla serbest radikalleri doğrudan temizlemek
Endojen antioksidan savunmaları yükseltmek	Katalaz (CAT)
Geçiş metali katalizörlerinin şelatlanması	Transferrin
Radikal oluşumunu baskılamak	Glutatyon (GSH)
Hasarı onarmak ve membranı yeniden oluşturmak	
Serbest radikallerin enerjisini azaltmak	
Diğer antioksidanların rejenerasyonu	Askorbat, bir H atomu bağışlayarak tokoferil oksidatif radikalini tokoferole indirger
Bir enzimin inhibe/aktive edilmesi	Tokoferol ve polifenoller oksidatif sinyalizasyonda yer alan tirozin kinazı inhibe eder ve askorbat NO sentazı aktive eder

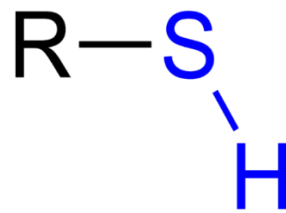
Endojen ve ekzojen diye iki farklı türde ele alınan antioksidanlar aynı zamanda bir farklı biçimde ele alındığında enzimatik ve non-enzimatik şeklinde gruplandırılmaktadırlar. Non-enzimatik antioksidanlar da kendi arasında iki şekilde incelenmektedirler. Bunlar; metabolik ve diyetle alınanlar olarak adlandırılabilirler. Metabolik antioksidanlar, endojen yolla ortaya çıkan tiyol antioksidanları, melatonin, koenzim Q10, ürik asit, bilirubin, metal şelatlama proteinlerini içermektedir. Tüketilen besin maddeleri ile sağlanan C vitamini, E vitamini, mineraller, fenolik bileşikler diyetle kazanılan antioksidanlar olup ekzojen kısmını oluşturmaktadır [74, 75]. Oksidatif denge Şekil 7’de resmedilmiştir.



Şekil 7. Oksidatif denge [76]

2.5. Tiyoller

Tiyoller (RSH) merkaptan olarak da tanınan, kükürt ve karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomundan oluşan bir sülfidril grup (-SH) içeren yapılardır [77, 78]. Şekil 8’de formülü verilmiştir.



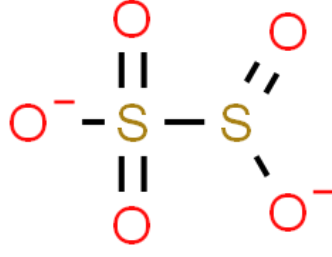
Şekil 8. Tiyol yapısı

Karbon, sülfür ve hidrojen atomlarının bir araya gelmesi sonucunda meydana gelen tiyoller antioksidan nitelik taşıyır [77, 79]. Büyük kısmı alümin, protein ve peptit tiyollerden meydana gelirken küçük bir kısmı sistein (Cys), sisteinglisin, GSH, homosistein ve γ glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerde tiyol havuzunun oluşumuna katkıda bulunur [80]. Biyolojik olarak sınıflandırılan ana tiyol bileşikleri Tablo 9’da sınıflandırılmıştır.

Tablo 9. Biyolojik olarak sınıflandırılan ana tiyol bileşikleri [81]

Sınıf	Türü	Bileşikler
Düşük molekül ağırlıklı tiyoller	Küçük bileşikler	Sistein Sisteamin Asetil-CoA Hidrojen sülfid
	Peptitler	Glutasyon Sisteinglisin
Tiyol proteinleri	Tiyol tarafından düzenlenen proteinleri	Kinazlar Fosfatazlar Transkripsiyon faktörleri
	Tiyol-depolama proteinleri	Albumin
	Profesyonel tiyol redoks proteinleri	Glutasyon peroksidaz Peroksiredoksin Glutasyon transferazları Tiyoredoksin Protein disülfid izomerazları

Tiyoller, oksidatif stres neticesinde ortaya çıkan oksidanlar aracılığıyla oksidasyon tepkimelerine uğrayarak disülfid (RSSR) bağlarının oluşmasını sağlarlar [82]. Kovalent bir bağ olan disülfid bağı, bağlanma alanı SS-bağı ya da disülfid köprüsü diye de nitelendirilebilir. Düşük molekül ağırlıklı tiyoller, örnek olarak GSH verilebilir, oksidasyona maruz kalmış tiyollerin indirgenmesi ve oksidatif yıkıma engel olmak amacıyla gerekmektedir. Hipoksik koşullarda, tiyollerin oksitleyiciler tarafından oksitlenmesi, aslında, albüminin oksitlenmiş hali olarak bilinen sülfenik asiti (RSOH) meydana getirir. Sülfenik asit, geri dönüştürülebilir disülfitler meydana getirebilirler ya da çok fazla miktarda oksidan ortamda olduğu zamanda, irreversible olarak sülfenik (RSO₂H) ve sülfonik asitlere (RSO₃H) okside edilebilir. Disülfid yapısı Şekil 9’da formülize edilmiştir. Bahsi geçen oksitlenmiş albümin yapıları bir dereceye değin daha kısa yarı ömrü vardır ve hepatositler aracılığıyla vücuttan elimine edilirler [80, 83].



Şekil 9. Disülfid yapısı

Serbest radikaller ve antioksidanlarda bulunan farklılık, daha fazla oranda albümin içeren organik sülfür derivelerini (-SH) hedef alır ve kimyasal reaksiyonların dengelenmesinde ciddi bir etkiye sahiptir. Oksidatif streste meydana gelen yükselme, protein tiyol gruplarındaki aktif disülfid yapılarının reversibilitesinde dengesizlik ile sonuçlanır [84, 85].

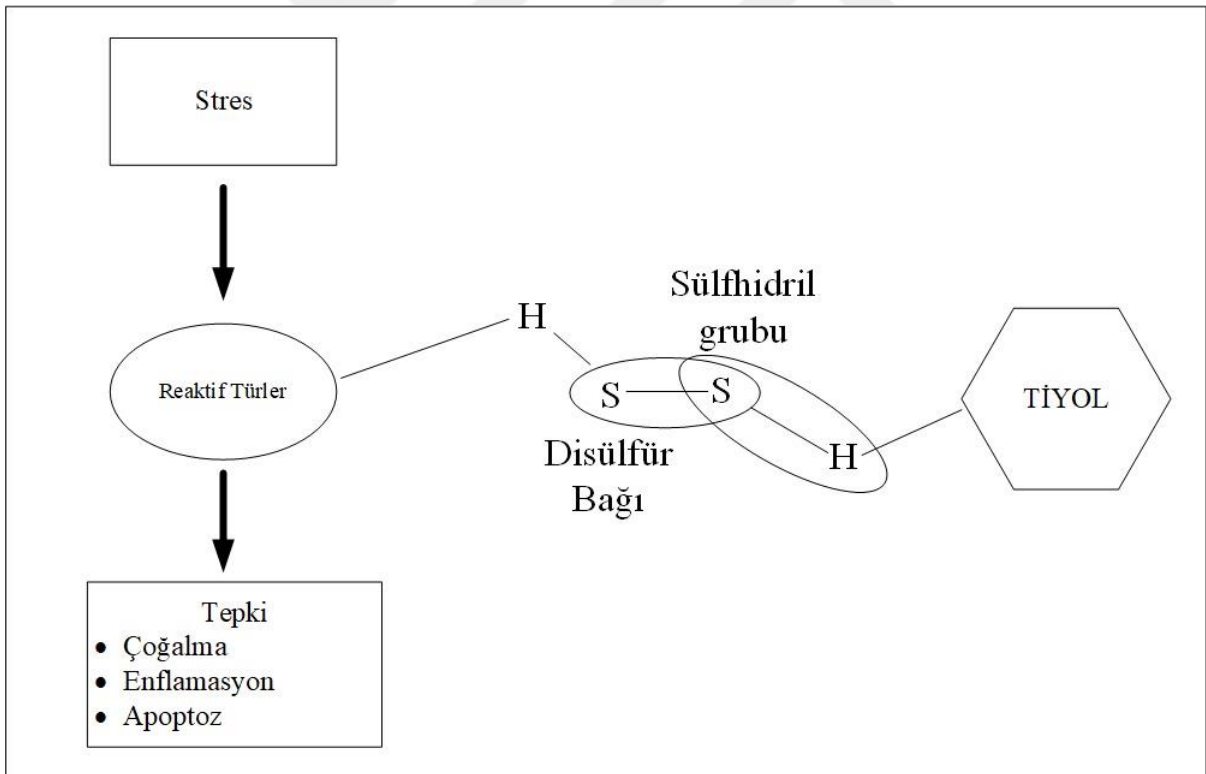
Tiyoller içerdikleri -SH yapısından dolayı oksidan moleküllere karşı büyük oranda duyarlıdırlar [86]. Tiyoller, organizmada serbest radikaller karşısında anlamlı derecede bir bariyer görevi görüp aynı zamanda antioksidan koruyucu mekanizmanın önde gelen yapı taşı olup ehemmiyeti gün geçtikçe yükselmektedir [87]. Proteinlerin tiyol öbekleri, sistein parçacıkları, düşük molekül ağırlıklı yapılar ve öteki tiyol öbekleri patolojik durumlar neticesinde meydana gelen oksidan radikaller aracılığıyla oksidize bir şekilde disülfid yapılarına çevrilirler. Disülfid yapılar reversibledir ve başka bir zamanda antioksidan mekanizmalarca yeniden tiyol öbeklerine indirgenebilirler. Neticede etkin bir tiyol-disülfid homeostasisi oluşturulur ve buda antioksidan koruyuculuğun devamında oldukça değerlidir [87, 88]. Diğer araştırmalarda tiyol-disülfid homeostasisinin oksidatif stresle alakası çeşitli sağlık sorununda ortaya konulmuş ve hastalığın organizmada meydana getirdiği değişikliklerle yakın anlamlı olduğu düşünülmüş fakat etkin tiyol homeostasisinin, oksidatif stresle bağışıklık sisteminin vücudu koruduğu tepkimedeki görevleri net bir şekilde gösterilememiştir. Aynı zamanda etkin tiyol homeostasisine karşı hipotezler gündeme gelmiştir. Mesela, tiyollerin serum konsantrasyonlarının ve oksidize türevlerinin, esas reaktif oksijen çeşitlerinden etkilendiği düşünülmüştür [89, 90].

Canlıdaki tiyol değerleri baz alınarak bakılan birkaç araştırmada tiyol seviyeleri inflamasyonla bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Mesela, yapılan bir araştırmada iltihaplı romatizma ve kireçlenme olarak bilinen rahatsızlıklarda serum tiyol seviyeleri bakılmış ve bu rahatsızlıklarda tiyol seviyeleri sağlıklılara nazaran daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Düşük çıkmasının sebebi iltihaplı romatizma ve kireçlenme rahatsızlığı olan kişilerdeki yüksek oksidatif stres değerleri ve bundan kaynaklı kronik inflamasyon olduğu düşünülmüştür . Ek olarak rahatsızlık etkinliği ve tiyol yoğunluğunda negatif korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır [91].

2.5.1. Dinamik Tiyol-Disülfid Dengesi

Tiyoller, oksidatif stres neticesinde ortaya çıkan oksidanlar aracılığıyla oksidasyon tepkimelerine uğrayarak disülfid (RSSR) bağlarının oluşmasını sağlarlar [82]. Meydana gelen disülfid yapılar yeniden tiyol formlarına dönüşebilir bunun sonucunda tiyol-disülfid homeostazı elde edilir [92]. Tiyol-disülfid homeostazı toksik maddelerin uzaklaştırılması, antioksidan fayda, sinyal yayılımı, programlanmış hücre ölümü, DNA (Deoksiribo nükleik asit) bağlanma proteinleri ile enzimatik olayların meydana gelişinde kritik değerdedir [93, 94]. Tiyol ve Disülfid homeostazı Şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 10. Tiyol ve Disülfid homeostazı [95]

Tiyol-disülfid homeostaz bozukluğu birçok hastalığın altında yatan nedenleri arasında sayılabilmektedir. Bunlar arasında diabetes mellitus [96], kalp damar sistemi hastalıkları [97],

maligniteler [98], romatoid artrit [91], kronik böbrek hastalığı [99], AIDS [100], parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multiple skleroz ve amyotropik lateral skleroz [100-102] ile karaciğer hastalıkları sayılabilir [103]. Tiyol-disülfid dengesizliğinin patogenezi ile ilişkili olduğu hastalıklar tablo 10'da verilmiştir. Dolayısıyla tiyol-disülfid homeostazının ortaya çıkarılması farklı türde olağan veya olağandışı biyokimyasal durumda dikkate değer veriler elde edilerek oksidatif stres miktarının dolaylı yoldan değerlendirilebilmesine yardımcı olur [78, 85].

Tablo 10. Tiyol-disülfid dengesizliğinin patogenezi ile ilişkili olduğu hastalıklar

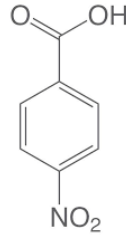
Hastalıklar
Diabetes mellitus
Kardiyovasküler hastalıklar
Kanser
Romatoid artrit
Kronik böbrek hastalığı
AIDS
Parkinson hastalığı
Alzheimer hastalığı
Multiple skleroz
Amyotropik lateral skleroz
Karaciğer bozuklukları

Tiyollerin oksidasyonu reversible bir olaydır. Meydana gelen disülfid yapılar yeniden tiyol formlarına dönüşebilir bunun sonucunda tiyol-disülfid homeostazı elde edilir [92]. Nativ tiyol diye de bilinen tiyol formlarına indirgenmiş tiyollerin eklenmesiyle total tiyoller meydana gelmektedir. Oksidan yapıların var olması neticesinde nativ tiyollerden indirgenmiş tiyoller, antioksidan yapıların var olması neticesinde indirgenmiş tiyollerden nativ tiyol oluşmaktadır. Tiyol-disülfid dengesi; nativ tiyol, dinamik disülfid, toplam tiyol seviyeleri ile dinamik nativ tiyol/disülfid homeostazisinin ölçülmesinde kriter sayılmaktadır. Tiyol-disülfid dengesi eski bilgilere göre tek yönlü değerlendirilebilirken artık güncel bilgilere göre [85] yeni ortaya konan kolorimetrik metodla iki yönlü ilerleyen bu dengenin her iki değişken seviyesi de farklı farklı ve yöntemik bir şekilde test edilebilmektedir. Dinamik tiyol-disülfid dengesinin farklı hastalıkların patogenezinde var oluşunun biyokimyasal yöntemlerde yol gösterici olacağı ön görülmektedir.

2.6. Nitrobenzoik Asit

Yüksek oranda toksik içeriğinden dolayı cilt ve göz temasında hasar oluşturma olasılığı fazladır. Çoğunlukla gıda bölümünde mesalamin oluşturmada tercih edilmektedir. Bağırsak hastalıkları iyileştirmesinde mesalamin tercih edilmektedir . İmmun trombositopenik purpura (ITP) ve crohn hastalığında kişinin bağırsak rahatsızlığı nedeniyle gastroenterit, iltihaplı romatizma, demir eksikliği anemisi için ikaz edici bir şekilde yardımcı olmaktadır. Mesalamin tedavisi bitiminde kişilerin bağırsak şikayetlerinin hafiflediği ve aldığı tanı neticesinde kilo vermesi son bulmuştur [104-106].

Nitrobenzoik asit yapılarının kristal halleri yaklaşık 20-22 derecede klor ve nitro yapılı benzoik asit 1/1 nispetinde olmasıyla quanolinin asetonitril solüsyonlarından buharlaştırılarak oluşturulur [107]. Nitrobenzoik asit boya aracı olarak, reaktif bir şekilde alkaloidler ve toryum için ve çok sayıda atık maddelerin doğaya salınmasıyla meydana gelebilen 5-amino-2-hidroksil benzoik asit oluşturulmasında görev alıp katkı sağlamaktadır. 2-Nitrobenzoik asitin genel yapısı Şekil 11’de formülize edilmiştir.



Şekil 11. 2-Nitrobenzoik asitin genel yapısı

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Haziran - Aralık 2022 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalardan polikistik over sendromu (PKOS) tanısı alan 60 kadın hasta, 20 sağlıklı kadın toplam 80 gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya Üniversite Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalardan çalışmaya alınmadan önce yazılı ve sözlü onamlar alındı. (Tarih:13.06.2022; Karar Numarası:11).

PCOS tanısı 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanılarak konuldu. Aşağıdaki tanı kriterlerinden üç tanesinden iki tanesini taşıyan hastalar PKOS olarak tanımlandı:

1. Oligoovulasyon veya anovulasyon,
2. Hiperandrojenizmin klinik veya laboratuvar olarak kanıtlanması,
3. Ultrasonografik olarak tanımlanmış polikistik over görüntüsü

3.2. Araştırmaya dahil edilen gönüllülerde dahil edilme kriterleri:

1. Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde polikistik over sendromu tanısı almış olması
2. 18-45 yaş aralığında kadın hastalar olması
3. Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak

3.3. Araştırmaya alınmama kriterleri:

1. PCOS tanısı almamış olması
2. <18 yaş
3. Erkek olmak
4. Çalışmaya katılmayı reddetmiş olmak

3.4. Çalışma Protokolü, Yöntemler ve Uygulanacak işlemler:

18-45 yaş arası Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Endokrin Kliniğine başvuran Ferriman-Gallwey sınıflamasına göre Hirsutizm kliniği ile gelen 2003 Rotterdam kriterlerine göre Polikistik over sendrom tanısı alan kadın hastaların çalışmaya dahil edildi. Aynı yaş grubu hirsutizm kliniği olmayan normal bireyler kontrol grubu olarak kabul edildi. Hastaların onamları alındı. Her iki gruptan kan alınarak ve etki modu serum separatör tüp (SST) santrifüj ile serumu kandan ayıracak jel içeren biyokimya tüpüne alınan kanlar, soğuk zincir saklama uygulaması ile Ankara Bilkent Şehir Hastanesi tıbbi biyokimya laboratuvarına gönderilmiş olup, burada 5,5 Dithiobis(2-nitrobenzoic acid) kiti ile çalışılma yapıldı.

Thiol/Disulfide homeostazı, IMA(İskemi Modifiye Albümin) ölçümü Siemens marka Advia 1800 model otomatik analizörde, spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı.

3.5.İstatistik Veri Analizi:

“Yeni bir belirteç olarak kabul edilen 5,5 dithiobis(2-nitrobenzoic acid) ile native thiol, total thiol, disulfide, IMA düzeyleri polikistik over sendrom tanılı hastalarda insülin direncine bağlı oluşan oksidatif stresi göstermek ” amacıyla yapılan bu çalışmanın her bir değişkeni için Power (Testin Gücü) en az % 80 ve Tip-1 hata % 5 alınarak belirlenerek örnek büyüklüğü hesaplandı. Shapiro-Wilk ($n < 50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile çalışmadaki sürekli ölçümlerin nasıl dağılmadığına bakılmış ve Parametrik testler uygulanmasına ölçümlerin normal dağılmasından dolayı karar verilmiştir.

Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama (Mean) ve Standart Sapma (SD) olarak ifade edildi. Ölçümlerin, gruplara göre karşılaştırılmasında “Bağımsız (Independent) T-testi” kullanıldı.

Sürekli ölçümler arası ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış ve analizler için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 80 gönüllünün 60'ı (%75) PCOS tanısı almış kadın hasta, 20'si (%25) herhangi hastalığı olmayan sağlıklı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 25,15 idi. Sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması 26,5 idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulunamadı ($p=0,286$).

Klinik semptom ilişkileri değerlendirildiğinde oligomenore olması hasta gönüllülerde $n=35$ ve %100, sağlıklı gönüllülerde $n=0$ ve %0 olup hastalarda istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,001$). Amenore olması hastalarda $n=15$ ve %100, sağlıklı gönüllülerde $n=0$ ve %0 olup hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,013$).

İnfertil olma durumu hastalarda $n=7$ ve %100, sağlıklı gönüllülerde $n=0$ ve %0, fertilitate hastalarda $n=20$ ve %80, sağlıklı gönüllülerde $n=5$ ve %20, virgo hastalarda $n=33$ ve %68,8, sağlıklı gönüllülerde $n=15$ ve %31,3 olup anlamlı fark saptanmadı ($p=0,160$).

Hirsutizm semptomu olması hastalarda $n=48$ ve %100, sağlıklı gönüllülerde $n=0$ ve %0 olup hastalarda istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,001$).

Akne şikayeti olması hastalarda $n=46$ ve %85,2, sağlıklı gönüllülerde $n=8$ ve %14,8 olup hastalarda istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,002$).

Obezite olması hastalarda $n=24$ ve %100, sağlıklı gönüllülerde $n=0$ ve %0 olup hastalarda istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,001$).

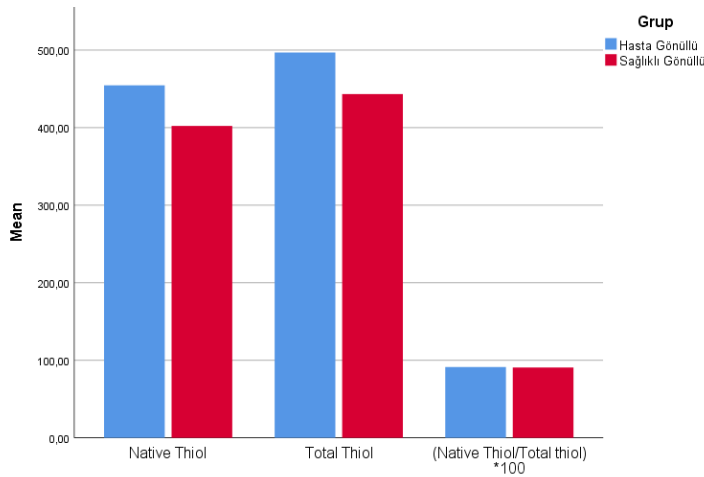
Oligomenore, amenore, hirsutizm, akne, obezite semptomları istatistiksel olarak PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamı olan yüksek bir değer bulundu. Bulunan hasta gönüllü ve sağlıklı gönüllü gruplar arasındaki klinik semptom ilişki değerleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hasta Gönüllü ve Sağlıklı Gönüllü Gruplar arasındaki klinik semptom ilişkileri

		Sağlıklı		Hasta		*p.
		N	%	N	%	
Oligomenore	Var	0	0,0%	35	100,0%	,001
	Yok	20	44,4%	25	55,6%	
Amenore	Var	0	0,0%	15	100,0%	,013
	Yok	20	30,8%	45	69,2%	
İnfertilite	Fertil	5	20,0%	20	80,0%	,160
	İnfertil	0	0,0%	7	100,0%	
	Virgo	15	31,3%	33	68,8%	
Hirsutizm	Var	0	0,0%	48	100,0%	,001
	Yok	20	62,5%	12	37,5%	
Akne	Var	8	14,8%	46	85,2%	,002
	Yok	12	46,2%	14	53,8%	
Obezite	Var	0	0,0%	24	100,0%	,001
	Yok	20	35,7%	36	64,3%	

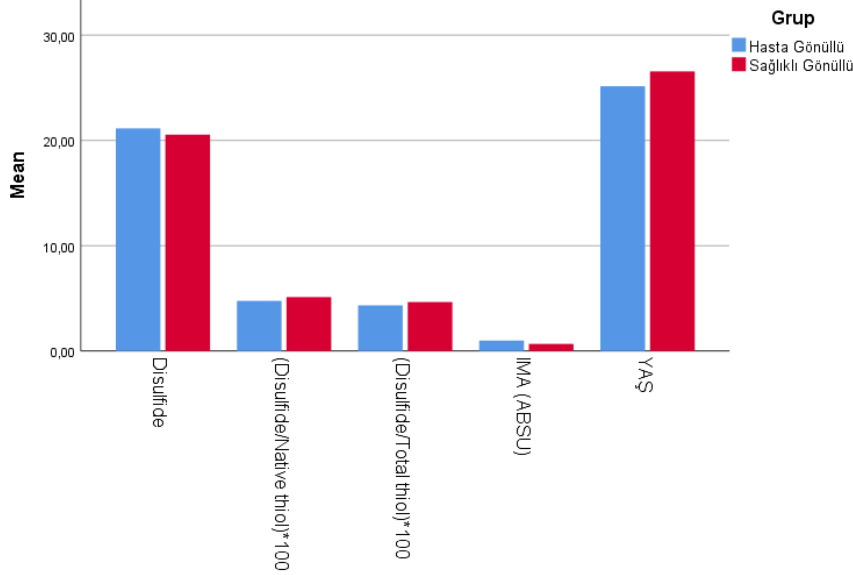
*(1)Ki-kare Testi,(2) p<0,05 olanlar anlamlı fark/ilişkiye sahiptir.

Native thiol ortalaması sağlıklı gönüllülerde $402,2 \pm 30,0$ $\mu\text{mol/L}$, hasta gönüllülerde $454,5 \pm 69,2$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. PKOS tanılılarda kontrol grubuna göre çalışma grupları arasında native thiol ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$). Total thiol ortalaması sağlıklı gönüllülerde $443,3 \pm 31,2$ $\mu\text{mol/L}$, hasta gönüllülerde $496,8 \pm 71,4$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total thiol ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,002$). Disulfide sonucunda hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,454$). Thiol Ortalama Şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12. Thiol Ortalama

Disulfide/Native thiol oranında hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,169$). Disulfide/Total thiol oranında hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,135$). Native /Total thiol oranında hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,135$). Disulfide ortalama Şekil 13’de verilmiştir.



Şekil 13. Disulfide Ortalama

İMA (İskemi Modifiye Albümin) ortalaması sağlıklı gönüllülerde $0,68\pm0,01$ ABSU, hasta gönüllülerde $1,00\pm0,16$ ABSU olarak saptandı. PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı olan yüksek bir değer bulundu ($p=0,001$).

İnsülin sonucu sağlıklı gönüllülerde $7,70\pm3,44$ uU/mL, hasta gönüllülerde $11,8\pm9,92$ uU/mL olarak saptandı. İnsülin düzeyinde hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında istatistiksel olarak anlamlı olan bir fark bulunmadı ($p=0,175$). Testosteron düzeyinde hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,096$). DHEA-SO₄ düzeyinde hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,949$). LH düzeyinde hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,058$). FSH düzeyinde hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,884$). Östradiol düzeyinde hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,917$).

İstatistiksel olarak disulfide, Disulfide/Native thiol, Disulfide/Total thiol, Native /Total thiol, yaş, insülin, testosteron, DHEA-SO₄, LH, FSH, östradiol düzeyinde hasta ve sağlıklı

gönüllüler arasında anlamlı fark görülmedi. Native Thiol, Total Thiol, İMA düzeyi istatistiksel olarak PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. Tablo 12’de ölçümlerin gruplara göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo 12. Ölçümlerin Gruplara göre karşılaştırma sonuçları

	Sağlıklı Ortalama	Hasta Ortalama	*p.
Yaş	26,5 ± 4,51	25,1 ± 5,20	,286
Native Thiol (µmol/L)	402,2 ± 30,0	454,5 ± 69,2	,002
Total Thiol (µmol/L)	443,3 ± 31,2	496,8 ± 71,4	,002
Disulfide (µmol/L)	20,5 ± 1,48	21,1 ± 3,39	,454
(Disulfide/Native thiol)*100	5,12 ± 0,43	4,76 ± 1,14	,169
(Disulfide/Total thiol)*100	4,64 ± 0,35	4,32 ± 0,91	,135
(Native Thiol/Total thiol)*100	90,7 ± 0,70	91,3 ± 1,83	,135
İMA (ABSU)	0,68 ± 0,01	1,00 ± 0,16	,001
İnsülin (uU/mL)	7,70 ± 3,44	11,8 ± 9,92	,175
Testosteron (nmol/L)	1,13 ± 0,40	1,52 ± 0,56	,096
DHEA-SO4 (µg/dl)	265,4 ± 55,7	268,5 ± 127,5	,949
LH (mIU/mL)	4,12 ± 3,70	8,26 ± 6,25	,058
FSH (mIU/mL)	4,80 ± 1,64	4,92 ± 2,36	,884
Östradiol (pg/mL)	183,7 ± 361	157,2 ± 656,2	,917

*(1)Bağımsız T-Testi, (2)p<0,05 olanlar anlamlı fark/ilişkiye sahiptir.

(İMA: İskemi Modifiye Albümin, DHEA-SO4: Dihidroepiandrosteron sülfat, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon, LH: Luteinizan Hormon)

Yukarıda verilen değerlerin kabul edilmiş referans aralıkları vardır. Laboratuvar testlerinin referans aralıkları Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Laboratuvar testlerinin referans aralıkları

Değer	Min	Max
İnsülin	2,74 uU/mL	10,4 uU/mL
Testosteron	0,38 nmol/L	1,97 nmol/L
DHEA-SO4	12 µg/dl	535 µg/dl
FSH	foliküler faz	3,03 mIU/mL
	luteal faz	1,38 mIU/mL
	mid cycle	2,55 mIU/mL
LH	foliküler faz	1,8 mIU/mL
	luteal faz	0,56 mIU/mL
	mid cycle	7,59 mIU/mL
Östradiol	foliküler faz	21 pg/mL
	luteal faz	21 pg/mL

5. TARTIŞMA

Ülkemizde PCOS prevalansı NIH kriteri dikkate alındığında %6.1, AE-PCOS Society kriterinde %15.3 ve Rotterdam kriterine bakıldığında ise %19.9'dur.

PKOS tanılılarda sistemik oksidatif strese sebep olan reaktif oksijen türleri insülin direnci oluşumunu ve ileri glukasyon ürünlerinin yapımını tetikler [108, 109]. PKOS tanılılarda lokal etki sistemik oksidatif stres mevcudiyetiyle açıklanabilir [110]. PKOS etyolojisinde çevresel faktörler dışında birçok genetik faktörler de rol oynar [111]. Araştırmalara göre PKOS' un patogenezinde rol oynayan faktörlerin bazıları kronik inflamasyon, hiperandrojenemi, insülin direnci, hipoksi ve oksidatif stres [112-114]. Çeşitli faktörlere bakıldığında oksidatif stres (OS), PCOS'a yol açan önemli nedenlerden biri olup 10 yıldan rfazladır araştırılmaktadır. Oksidatif stres serbest radikaller arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır [115].

Araştırmamıza tiyol gruplarını yapılan diğer araştırmalardan farklı bir şekilde bütünsel olarak yaklaşan Erel metoduyla yön verdik. Erel ve arkadaşlarının oluşturduğu yöntemde plazmada dinamik bir şekilde tiyol-disülfid değerlendirilmesi gerçekleştirilebilmektedir. Metot aslında kolorimetrik bir ilkeyle faaliyet göstermektedir. Bu metotla serum ve doku analizlerinde tiyollerin total bir şekilde incelenmesi ve sistemik tiyol hemostasisinin tam bir şekilde ele alınması muhtemeldir. Ek olarak bu metot maliyeti minimize, hizmet sonucu maksimize eden basit uygulanabilen bir yöntemdir .

Kaynaklarda Erel metodu yardımıyla native ve total tiyol seviyelerini ortaya koyan araştırmalar yer almaktaydı. Elde edilen bir araştırma sonucuna göre hemodiyaliz uygulanan kişilerde native ve total tiyol seviyelerinin sağlıklı gönüllülere kıyasla önemli ölçüde düşük çıktığı saptandı. P değerindeki düşüklük hemodiyaliz uygulanan kişilerde belirlenen oksidatif stres ve kronik inflamasyonla uyumlu olduğu düşünüldü. Yeni bir araştırmaya göre ise hemodiyaliz uygulanan kişilerde native ve total tiyol seviyelerinin sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında daha düşük olduğu sonucuna varıldı. Bu düşüklük organizmadaki total tiyol rezervlerindeki azalmayla açıklandı .

Çalışmamız, polikistik over sendrom tanılı hastalarda yeni bir belirteç olarak kabul edilen 5,5 dithiobis(2-nitrobenzoic acid) ile native thiol, total thiol, disulfide, IMA düzeylerinin laboratuvarında artık yardımcı bir method olarak yol gösterici etkisinin varlığını ortaya koymak amacıyla planlandı.

Özler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma PKOS tanılı aşırı kilolu hastalarda tiyol/disülfid homeostazisini ve lipid birikim ürün indeksini değerlendirmek ve bunların artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı. Aşırı kilolu ve PKOS'lu hastalarda native ve total tiyol seviyeleri, normal kilolu PKOS hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü. Sonuçta, PKOS'lu aşırı kilolu hastalarda artmış Lipid birikim indeksi (LAP indeksi) ve azalmış total tiyol düzeylerinin KVH riskinin artmasına katkıda bulunabileceği düşünüldü [116].

Bıyık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS tanılı kadınlarda kardiyometabolik risk artmaktaydı. Benzer şekilde, genel popülasyonda düşük serum Klotho düzeyleriyle aterosklerotik ve kardiyovasküler riskin arttığı daha önce gösterildi. Amaç obez olmayan PKOS'lu kadınlarda klotho ve tiyol/disülfid düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak araştırmak ve ayrıca serum Klotho ve tiyol/disülfid homeostazisinin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisini araştırmaktı. PKOS grubunun serum Klotho ve native tiyol değerlerinin kontrollere göre azaldığı bulguları ve serum Klotho düzeylerinin metabolik belirteçlerle negatif korelasyonu, azalmış Klotho'nun PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler riskin artmasına neden olan başka bir mekanizma olabileceği fikrini desteklemekteydi [117].

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışma PKOS' lu hastalarla sağlıklı bireyler arasında nötrofil-lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve dinamik tiyol-disülfid homeostazisini (dTDH) karşılaştırmayı ve bunlar arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladı. Hasta ve kontrol grupları arasında nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ve disülfid/nativ, disülfid/toplam ve nativ/toplam tiyol oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ek olarak gruplar karşılaştırıldığında NLR ve MPV'de istatistik yapıldığında önemli bir değişiklik saptanmadı. Çalışma sonuçları PKOS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NLR, MPV, dTDH düzeyleri ve lökosit sayısı dahil inflamatuvar biyobelirteçler açısından anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Bu bulgulara dayanarak aşırı kilolu hastalarda tek başına PKOS tanısının bu biyobelirteçler üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı [118].

Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, polikistik over sendromlu (PKOS) obez ve obez olmayan kadınlar ile yaş/vücut kitle indeksi (BMI) uyumlu sağlıklı kontroller arasında oksidatif stresle ilişkili plazma tiyol-disülfür düzeylerindeki farklılıkları incelemeyi amaçlamaktaydı. Çalışmada serum tiyolleri VKİ>30 olan PKOS'lularda VKİ>30 olan kontrol grubuna göre artmış olarak görüldü. Obez PKOS grubunda kontrole göre disülfid düzeylerinin azaldığı gözlemlendi. VKİ<30 olan PKOS'lularda serum tiyol seviyelerinin VKİ<30 olan kontrol grubu karşılaştırıldığında disülfid seviyelerinde önemli farklılıklar gözlemlendi. Obez olmayan PKOS

grubu ile obez olmayan kontrol grubu arasında disülfit düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar gözlemlendi. PKOS' lu kadınlarda yüksek antioksidan düzeyleri; anovulasyon, çoklu foliküler gelişim ve apoptoz gibi mekanizmalarla ya da bunların obezite ve fazla kiloluluktan kaynaklanan oksidatif yüke karşı kompensatuar sistemleriyle ilişkili olabilirdi [119].

Kronik böbrek hasarı bulunan kişilerde serum tiyol seviyeleri düşük saptanmış ve üremik toksinler neticesinde oluşan inflamasyon ve oksidatif stresin düşüklüğün sebebi olduğu düşünülmüştür .

Bizim çalışmamız önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında PKOS' lu hastalarda kontrol grubu arasında plazma native tiyol ve total tiyol düzeylerinin PKOS' ta daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızın çoğunluğu obez olmayan VKİ 18-25 arası olan PKOS hastalarından oluşturuldu. PKOS obezite ile ilişkili olduğu için bizim çalışmamızın da çoğunluğunu obez olmayan PKOS grubu oluşturduğundan native tiyol ve total tiyol değerlerinin yüksek gelmesi buna bağlı olarak düşünüldü. Yine çalışmamızda elde edilen serum İMA değerleri PKOS tanılılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. İMA' nın oksidatif stresle ilişkili olduğu görüldü. Bu açıdan önceki çalışmalarla arasında farklılık görülmedi. Yüksek olan İMA değeri oksidatif stres yükselişinin albüminde modifikasyona neden olabileceği fikrini haklı çıkarmaktaydı.

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak native tiyol, total tiyol, İMA düzeylerinde p değerlerinde yükseklik saptandı. PCOS tanısı almış olan hastalarda serum native ve total tiyol seviyelerinin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu sonucuna varıldı. Yeni bir teknikle çalışılması ve veri sayısının az olması ile birlikte çalışmamızda yer alan obez hastaların sayıca az olması eksik yönlerimizdi. PKOS tanılı hastalarda tiyol ve İMA değeri yüksekliğini sorgulamak için büyük ölçekli, randomize kontrollü çalışmalar yapılması önerilir.

6. KAYNAKLAR

1. Hull, M., *Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies*. Gynecological endocrinology, 1987. **1**(3): p. 235-245.
2. McAllister, J.M., et al., *Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014. **111**(15): p. E1519-E1527.
3. Jansen, E., et al., *Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients*. Molecular Endocrinology, 2004. **18**(12): p. 3050-3063.
4. Nestler, J.E., et al., *Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(6): p. 2001-2005.
5. Lonardo, A., et al., *NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(11): p. 2841.
6. Ünal, N. and O.B. Yıldız, *Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direnci ve Bozulmuş Glukoz Homeostazi*. Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences, 2007. **3**(22): p. 14-21.
7. Goodarzi, M.O. and R. Azziz, *Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2006. **20**(2): p. 193-205.
8. Zawadzki, J.K. and A. Dunaif, *Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach*. Endocrinology and Metabolism Blackwell Scientific Inc., Boston, 1992: p. 377-384.
9. Group, R.E.A.S.P.C.W., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Human reproduction, 2004. **19**(1): p. 41-47.
10. Yildiz, B.O., et al., *Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria*. Human reproduction, 2012. **27**(10): p. 3067-3073.
11. Bozdag, G., et al., *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction, 2016. **31**(12): p. 2841-2855.
12. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1989. **38**(9): p. 1165-1174.

13. Diamond, M.P., et al., *Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(12): p. 4420-4425.
14. Lim, S.S., et al., *Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction update, 2012. **18**(6): p. 618-637.
15. Escobar-Morreale, H.F. and J.L. San Millán, *Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2007. **18**(7): p. 266-272.
16. Pasquali, R., V. Vicennati, and A. Gambineri, *Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism*. Contraception, Fertilité, Sexualité (1992), 1998. **26**(5): p. 372-375.
17. Lim, S., et al., *The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Obesity Reviews, 2013. **14**(2): p. 95-109.
18. Barber, T.M., et al., *Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(3): p. 999-1004.
19. Azziz, R., et al., *Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4237-4245.
20. Khan, K.A., S. Stas, and L.R. Kurukulasuriya, *Polycystic ovarian syndrome*. Journal of the cardiometabolic syndrome, 2006. **1**(2): p. 125-132.
21. Gorsic, L.K., *Characterization of Rare Genetic Variation in Polycystic Ovary Syndrome*. 2018, Northwestern University.
22. Azziz, R., et al., *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(6): p. 2745-2749.
23. Najem, F., R. Elmehdawi, and A. Swalem, *Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Benghazi-Libya; a retrospective study*. Libyan Journal of Medicine, 2008. **3**(2): p. 71-74.
24. Tan, S., *Siçanlarda deneysel olarak oluşturulan polikistik over sendromunda vitamin d'nin ovaryum inflamasyonuna etkisi*. 2017, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
25. O'Brien, R. and S. Emans, *Polycystic ovary syndrome in adolescents*. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2008. **21**(3): p. 119-128.
26. Pfeifer, S.M. and S. Kives, *Polycystic ovary syndrome in the adolescent*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2009. **36**(1): p. 129-152.
27. Farquhar, C. and N. Johnson, *Understanding polycystic ovary syndrome*. Best Practice Journal, 2008(12): p. 7-13.

28. Yildiz, B.O., *Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism*. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, 2008. **4**(5): p. 294-300.
29. Qiao, J. and H.L. Feng, *Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence*. Human reproduction update, 2011. **17**(1): p. 17-33.
30. Rager, K.M. and H.A. Omar, *Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN*. The Scientific World Journal, 2006. **6**: p. 116-121.
31. Shulman, G.I., *Cellular mechanisms of insulin resistance*. The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(2): p. 171-176.
32. Stener-Victorin, E. and Q. Deng, *Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome—Challenges and opportunities for treatment*. Nature Reviews Endocrinology, 2021. **17**(9): p. 521-533.
33. Keleş, Z., *Polikistik over sendromlu hasta subgruplarında komplikasyon riski ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi*.
34. Tsilchorozidou, T., C. Overton, and G.S. Conway, *The pathophysiology of polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 2004. **60**(1): p. 1-17.
35. Farquhar, C.M., et al., *The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1994. **34**(1): p. 67-72.
36. Teede, H.J., et al., *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Human reproduction, 2018. **33**(9): p. 1602-1618.
37. Adams, J.M., et al., *Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(9): p. 4343-4350.
38. Murphy, M., et al., *Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 3878-3884.
39. Shohayeb, A., et al., *Ultrasonically diagnosed polycystic ovaries in asymptomatic women with normal hormonal profile does not affect their fecundity*. Middle East Fertility Society Journal, 2005. **10**(2): p. 116.
40. Baysal, B., *Polikistik Over Sendromu ve Hirsutizm*, in *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adölesan Sağlığı II*. 2008. p. 99-108.
41. Azziz, R., D. Dewailly, and D. Owerbach, *Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **78**(4): p. 810-815.

42. Derksen, J., et al., *Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(15): p. 968-973.
43. Yildiz, B.O., *Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome*. Expert opinion on investigational drugs, 2004. **13**(10): p. 1295-1305.
44. Nader, S., *Treatment for polycystic ovary syndrome: a critical appraisal of treatment options*. Expert review of endocrinology & metabolism, 2008. **3**(3): p. 349-359.
45. Ayhan, A., et al., *Temel Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi*. 2. Baskı ed. 2008: Güneş Tıp Kitabevleri. 1577-1588.
46. Falsetti, L., et al., *Management of hirsutism*. American journal of clinical dermatology, 2000. **1**: p. 89-99.
47. Norman, R.J., et al., *Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome*. Human reproduction, 2001. **16**(9): p. 1995-1998.
48. Haedersdal, M. and H. Wulf, *Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2006. **20**(1): p. 9-20.
49. Huber, J. and K. Walch, *Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses*. Contraception, 2006. **73**(1): p. 23-29.
50. Legro, R.S., et al., *Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(6): p. 551-566.
51. Mansfield, R., et al., *Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis*. Fertility and sterility, 2003. **79**(4): p. 956-962.
52. Urbanek, M., et al., *Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin*. Proceedings of the national academy of sciences, 1999. **96**(15): p. 8573-8578.
53. Patel, S.M. and J.E. Nestler, *Fertility in polycystic ovary syndrome*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2006. **35**(1): p. 137-155.
54. Moran, L.J., et al., *Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(2): p. 812-819.
55. Bansal, A.K. and G. Bilaspuri, *Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions*. Veterinary medicine international, 2011. **2011**.
56. Dröge, W., *Free radicals in the physiological control of cell function*. Physiological reviews, 2002.

57. Fridovich, I., *Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen?* Annals of the New York Academy of Sciences, 1999. **893**(1): p. 13-18.
58. Cho, K.-H. and O. Wolkenhauer, *Analysis and modelling of signal transduction pathways in systems biology*. 2003, Portland Press Ltd.
59. Fang, Y.-Z., S. Yang, and G. Wu, *Free radicals, antioxidants, and nutrition*. Nutrition, 2002. **18**(10): p. 872-879.
60. Pham-Huy, L.A., H. He, and C. Pham-Huy, *Free radicals, antioxidants in disease and health*. International journal of biomedical science: IJBS, 2008. **4**(2): p. 89.
61. Sen, S., et al., *Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect*. Int J Pharm Sci Rev Res, 2010. **3**(1): p. 91-100.
62. Asmat, U., K. Abad, and K.M. Ismail, *Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review*. Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ, 2015. **24**: p. 547 - 553.
63. Weseler, A.R. and A. Bast, *Oxidative stress and vascular function: implications for pharmacologic treatments*. Current hypertension reports, 2010. **12**: p. 154-161.
64. Johansen, J.S., et al., *Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice*. Cardiovascular diabetology, 2005. **4**(1): p. 1-11.
65. Vaziri, N.D., et al., *Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency*. Kidney International, 2003. **63**(1): p. 179-185.
66. Percival, M., *Antioxidants*. Clinical Nutrition Insights, 1996. **Nut031**(1): p. 1-4.
67. Halliwell, B., *Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?* The lancet, 1994. **344**(8924): p. 721-724.
68. Somogyi, A., et al., *Antioxidant measurements*. Physiological measurement, 2007. **28**(4): p. R41.
69. Khanna, S., *Thiol antioxidants: protection against oxidative stress and redox regulation of cellular responses*. 2000: Kuopion yliopisto.
70. Lu, J., et al., *A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018. **16**: p. 1-18.
71. Agarwal, A., et al., *The effects of oxidative stress on female reproduction: a review*. Reproductive biology and endocrinology, 2012. **10**: p. 1-31.
72. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, *The definition and measurement of antioxidants in biological systems*. Free radical biology & medicine, 1995. **18**(1): p. 125-126.
73. Vance, T.M., et al., *Dietary antioxidants and prostate cancer: a review*. Nutrition and cancer, 2013. **65**(6): p. 793-801.

74. Willcox, J., S. Ash, and G. Catignani, *Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. Crit Rev Food Sci Nutr 44, 275-295. Critical reviews in food science and nutrition, 2004. 44: p. 275-95.*
75. Amir Aslani, B. and S. Ghobadi, *Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. Life sciences, 2016. 146: p. 163-173.*
76. Özcan, O., et al., *Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2015. 6(3): p. 331-336.*
77. Sen, C.K. and L. Packer, *Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. The American journal of clinical nutrition, 2000. 72(2): p. 653S-669S.*
78. Omma, A., et al., *Can the thiol/disulfide imbalance be a predictor of colchicine resistance in familial mediterranean fever? Journal of Korean medical science, 2017. 32(10): p. 1588-1594.*
79. Inal, B.B., et al., *Dynamic thiol-disulphide homeostasis in low-grade gliomas: preliminary results in serum. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2017. 161: p. 17-21.*
80. Turell, L., R. Radi, and B. Alvarez, *The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free Radical Biology and Medicine, 2013. 65: p. 244-253.*
81. Oliveira, P.V. and F.R. Laurindo, *Implications of plasma thiol redox in disease. Clinical Science, 2018. 132(12): p. 1257-1280.*
82. Cremers, C.M. and U. Jakob, *Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. Journal of Biological Chemistry, 2013. 288(37): p. 26489-26496.*
83. Peters, T., 2 - *The Albumin Molecule: Its Structure and Chemical Properties*, in *All About Albumin*, T. Peters, Editor. 1995, Academic Press: San Diego. p. 9-II.
84. Ghezzi, P., V. Bonetto, and M. Fratelli, *Thiol–disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation. Antioxidants & redox signaling, 2005. 7(7-8): p. 964-972.*
85. Erel, O. and S. Neselioglu, *A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical biochemistry, 2014. 47(18): p. 326-332.*
86. Erel, O. and S. Erdoğan, *Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. Turkish journal of medical sciences, 2020. 50(10): p. 1728-1738.*
87. Ayar, G., et al., *Effects of hemodialysis on thiol-disulphide homeostasis in critically ill pediatric patients with acute kidney injury. BioMed Research International, 2018. 2018.*
88. Otal, Y., et al., *Acute renal failure and thiol-disulfide homeostasis. J Nephrol Ther, 2018. 8(312): p. 2161-0959.1000312.*
89. Altıparmak, I.H., et al., *Evaluation of thiol levels, thiol/disulfide homeostasis and their relation with inflammation in cardiac syndrome X. Coronary artery disease, 2016. 27(4): p. 295-301.*

90. Elmas, B., et al., *Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers*. *Anatolian journal of cardiology*, 2017.
91. Tetik, S., et al., *Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients*. 2010.
92. Jones, D.P. and Y. Liang, *Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo*. *Free Radical Biology and Medicine*, 2009. **47**(10): p. 1329-1338.
93. Biswas, S., A.S. Chida, and I. Rahman, *Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling*. *Biochemical pharmacology*, 2006. **71**(5): p. 551-564.
94. Circu, M.L. and T.Y. Aw, *Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis*. *Free radical biology and medicine*, 2010. **48**(6): p. 749-762.
95. Leimkühler, M., et al., *Systemic oxidative stress and antioxidant capacity in cancer patients*. 2020: p. 2020.
96. Matteucci, E. and O. Giampietro, *Thiol signalling network with an eye to diabetes*. *Molecules*, 2010. **15**(12): p. 8890-8903.
97. Go, Y.-M. and D.P. Jones, *Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease*. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011. **50**(4): p. 495-509.
98. Prabhu, A., et al., *Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth*. *Cancer research*, 2014. **74**(3): p. 787-796.
99. Rodrigues, S.D., et al., *Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease*. *Blood purification*, 2013. **34**(3-4): p. 231-237.
100. Sbrana, E., et al., *Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients*. *Electrophoresis*, 2004. **25**(10-11): p. 1522-1529.
101. Calabrese, V., et al., *Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia*. *Journal of the neurological sciences*, 2005. **233**(1-2): p. 145-162.
102. Smeyne, M. and R.J. Smeyne, *Glutathione metabolism and Parkinson's disease*. *Free radical biology and medicine*, 2013. **62**: p. 13-25.
103. Steele, M.L., et al., *Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells*. *Cellular and molecular neurobiology*, 2013. **33**: p. 19-30.
104. Kuloğlu, Z., et al., *Kronik rekürren ITP ve Crohn Hastalığı birlikteliği olan bir olgu*. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003. **2**(3).
105. Higuchi, L.M., et al., *Inflammatory bowel disease associated with immune thrombocytopenic purpura in children*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2001. **33**(5): p. 582-587.

106. Zlatanovic, J., et al., *Inflammatory bowel disease and immune thrombocytopenic purpura: is there a correlation?* American Journal of Gastroenterology (Springer Nature), 1997. **92**(12).
107. Gotoh, K. and H. Ishida, *Crystal structures of isoquinoline–3-chloro-2-nitrobenzoic acid (1/1) and isoquinolinium 4-chloro-2-nitrobenzoate*. Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications, 2015. **71**(1): p. 31-34.
108. González, F., et al., *Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(1): p. 336-340.
109. Diamanti-Kandarakis, E., et al., *Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Clinical endocrinology, 2008. **69**(4): p. 634-641.
110. Asnani, K., et al., *Expression of nuclear receptors of gingiva in polycystic ovarian syndrome: a preliminary case study*. Australian dental journal, 2014. **59**(2): p. 252-257.
111. Ajmal, N., S.Z. Khan, and R. Shaikh, *Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article*. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X, 2019. **3**: p. 100060.
112. Barber, T.M., et al., *Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance*. Clinical Medicine, 2016. **16**(3): p. 262.
113. Repaci, A., A. Gambineri, and R. Pasquali, *The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome*. Molecular and cellular endocrinology, 2011. **335**(1): p. 30-41.
114. Visser, J.A., *The importance of metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome*. Nature Reviews Endocrinology, 2021. **17**(2): p. 77-78.
115. Mccord, J.M., *Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance*. Clinical biochemistry, 1993. **26**(5): p. 351-357.
116. Ozler, S., et al., *The association of thiol/disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 2016. **84**(4): p. 516-523.
117. Biyik, I., et al., *Comparison of serum human Klotho levels and thiol/disulfide homeostasis in women with polycystic ovary syndrome and in healthy women*. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021. **60**(3): p. 487-491.
118. Aydin, G.A., et al., *The association of dynamic thiol-disulfide homeostasis and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome*. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020. **59**(1): p. 79-84.

119. Yildirim, M., et al., *Dynamic thiol-disulphide status in polycystic ovary syndrome and its association with the pathogenesis of the disease*. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2017. **82**(1): p. 54-59.

