



Polikistik Over Sendromunda Arjinin Metabolizmasının Fonksiyonu

Function of Arginine Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome

Damla BİNNETOĞLU 
Gökhan Can ÇETİN 

Kafkas University, Faculty of Medicine,
Department of Pharmacology Kars, Türkiye



Öz

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen yaygın bir hastalıktır. Üreme ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilen PKOS daha sonra inflamatuvar durumlara neden olan anormal oksidasyon durumundan kaynaklanabilmektedir. Antioksidanların over fizyolojisinde, foliküler büyümede, oosit olgunlaşmasında ve yumurtalık steroid biyosentezinde rol oynayan ana faktör olduğu düşünülmektedir. Overlerdeki oksidatif stres veya düşük antioksidan durumu, PKOS gelişimine zemin hazırlayan en önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilebilir. Esas olarak oksidatif strese karşı görev yapan nitrik oksit, substrat olarak L-arginin'i L-sitrulline dönüştüren nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından oluşturulur. Günümüz literatürü ışığında NOS ile etkileşen arjininin metabolizmasının, PKOS patofizyolojisindeki rolleri üzerine yapılan araştırmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Arjinin, Poliaminler, Polikistik over sendromu

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disorder affecting women of childbearing age. Associated with reproductive and metabolic disorders, PCOS may be caused by an abnormal oxidation state that subsequently leads to inflammatory conditions. Antioxidants are thought to be the main factor involved in ovarian physiology, follicular growth, oocyte maturation and ovarian steroid biosynthesis. Oxidative stress or low antioxidant status in the ovaries can be considered as one of the most important mechanisms predisposing to the development of PCOS. Nitric oxide, which mainly acts against oxidative stress, is generated by nitric oxide synthase (NOS) which converts L-arginine to L-citrulline as substrate. In the light of the current literature, studies on the roles of arginine metabolism interacting with NOS in the pathophysiology of PCOS are reviewed.

Keywords: Arginine, Polyamines, Polycystic ovary syndrome

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağındaki kadınlarda en sık karşılaşılan jinekolojik-endokrin bozukluktur. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık % 6-20'dir (Hu, 2024). Günümüzde PKOS'un etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamış olsa da genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı bilinmektedir. PKOS'ta görülen semptomlar menstrüel düzensizlik, hiperandrojenizm, infertilite, obezite, disfonksiyonel uterus kanaması ve tekrarlayan abortus olarak sıralanmaktadır. Görülen menstrüel bozukluk oligomenore, amenore, polimenore, hipermenore, menoraji, menometroraji olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca görülen hiperandrojenizme bağlı olarak hirsütizm, akne ve alopesi görülebilmektedir. Ayrıca klinik olarak yapılan testlerde serum androjen, luteinizan hormon (LH), folikül salıverici hormon (FSH), östrojen ve prolaktin (PRL) düzeyleri yüksek görülebilmektedir.

PKOS hakkında araştırmaların halen bu kadar popüler olmasının nedeni birçok bozuklukla ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. Bu bozukluklar; insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus, dislipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik, nörolojik bozukluklar ve jinekolojik kanserler olarak sıralanabilir (Hortu, 2019; Alataş, 2019). PKOS tanısı ilişkili olduğu metabolik bozukluklar dışlandıktan sonra önceleri NIH (national institute of health) kriterlerine göre koyulurken 2003 yılında Rotterdam'da bu kriterler gözden geçirilerek güncellenmiş ve Rotterdam kriterleri adı verilen bu kriterlere göre tanı konulmaya başlanmıştır. Rotterdam kriterlerinde 3 bulgudan 2 bulguyu gösteren

Publication Date

Geliş Tarihi/Received 25.11.2023

Kabul Tarihi/Accepted 27.12.2023

Yayın Tarihi/Publication 28.02.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Damla BİNNETOĞLU

E-mail: damlacetin.erez@gmail.com

Cite this article: Binnetoğlu, D., & Çetin, GC. (2024). Function of Arginine Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome. *Current Research Health in Sciences*, 1(1): 43-47.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

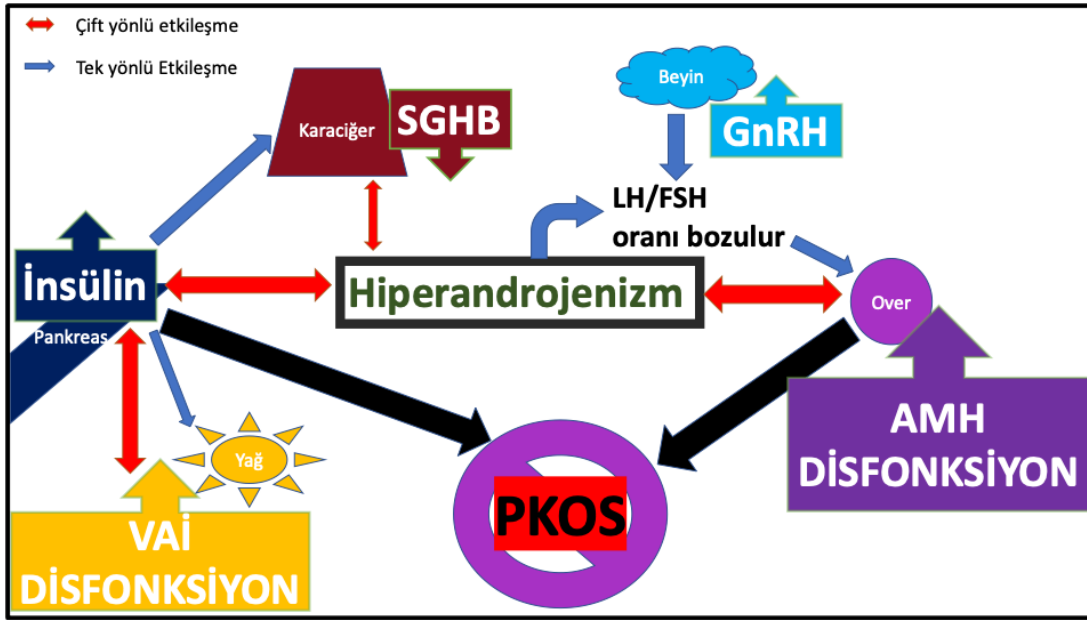


Figure 1: PKOS patofizyolojisi

bireyler PKOS olarak kabul edilmektedir. Bu bulgular; oligo-anovülasyon, ultrasonik olarak polikistik over yapısının gösterilmesi, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm'dir. Bu bulgulardan ilki olan oligo-anovülasyon, iki menstrüasyon arasında geçen gün sayısının 35 ve üstü olması veya yaklaşık 6 ay menstrüasyon olmaması durumudur. PKOS tanısını koyabileceğimiz diğer bulgu radyolojik incelemelerdir. Ultrasonografide overlerin çevresinde yaklaşık 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla sayıda folikül görülmelidir veya over volümü 10 ml'den fazla olmalıdır. PKOS tanısını koymaya yardımcı olan diğer bir bulgu ise hiperandrojenizm'dir ve en sık görülen klinik yansıması hirsütizmdir. 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) tarafında PKOS tanı kriterleri hakkında yapılan açıklama ile hiperandrojenizm diğer bulgulara göre daha ön plana alınmıştır. PKOS tanısını koyabilmek için çeşitli dışlama kriterleri tanımlanmıştır. Bunlar; konjenital adrenal hiperplazi, androjen

salgılayan neoplazi, cushing sendromu, hiperprolaktinemi, androjenik farmakoterapi, insülin direnci ve tiroid disfonksiyonu'dur (Rosenfield, 2016; Hortu, 2019). PKOS etiyolojisinde rol alan birçok etkenin yanı sıra oksidatif stresinde potansiyel bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (Laleli, 2021).

Reaktif oksijen türlerinin PKOS da görülen sistemik oksidatif strese sebep olmasının yanı sıra insülin direnci gelişimini ve ileri glukasyon ürünlerinin üretimini uyardığı bilinmektedir (Karacaoğlu, 2015). Oksidatif stres koşullarının verdiği zarara karşı koruyucu role sahip çok aktif bir molekül olan nitrik oksit (NO), birçok fizyolojik ve kimyasal süreci düzenlemektedir (Kayın, 2020). NO, substrat olarak L-arginin'i L-sitrulline dönüştüren nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından oluşturulmaktadır. Günümüz literatürü ışığında NO ile etkileşen arjininin, PKOS patofizyolojisindeki rolü üzerine yapılan araştırmalar derlenmiştir.

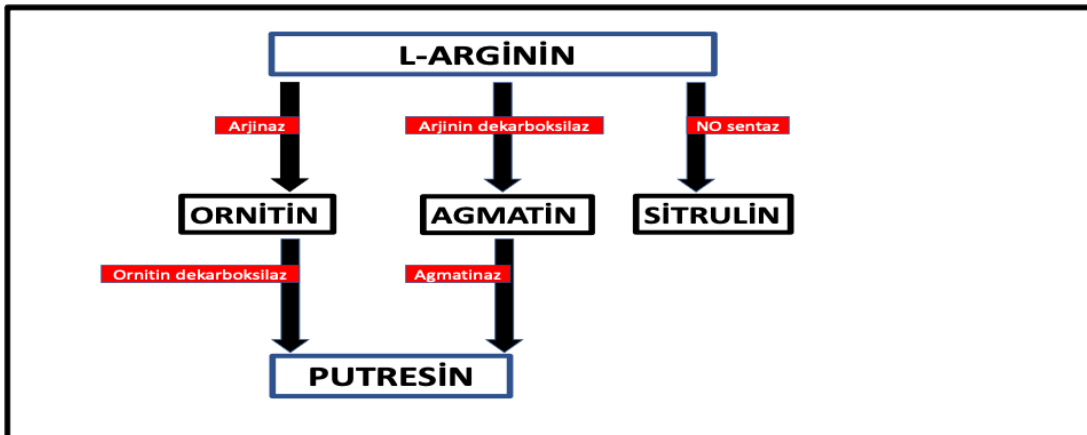


Figure 2: L-arginin sentez basamakları

PKOS Patofizyolojisi

PKOS gelişimini çevresel faktörler daha fazla yönlendirse de genetik faktörlerin etkisi de yadsınamayacak düzeydedir. Etnik farklılık vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre değişkenlik gösterebilse de Rotterdam kriterlerine göre değerlendirildiğinde etnik farklılık önemsiz düzeydedir. PKOS patofizyolojisinde gonadotropin saliverici hormon (GnRH) değişiklikleri ve insülin metabolizmasındaki bozukluklar önemli rol oynayan süreçlerdir. Bu süreçler etkileşim göstererek birbirlerinin etkilerini arttırmaktadırlar. Overlerde preantral folüküllerden salgılanan yüksek düzeyli antimüliyan hormon (AMH) folüküler mikroçevreyi ve GnRH salınımını değiştirerek over fonksiyon bozukluğunu artırır. GnRH değişikliği sonucu yüksek LH seviyeleri LH/FSH oranını bozulmasıyla sonuçlanır ve böylelikle folikül büyümesindeki düzensizliği şiddetlendirir ve ayrıca androjenlerin hipersekresyonuna neden olur. Androjen hipersekresyonuna neden olan diğer bir PKOS komponenti ise insülin direncidir. İnsülin direnci karaciğer ve kas gibi insüline duyarlı organları etkileyerek visseral adipozite indeksi ve adipozit disfonksiyonu gelişmesinde rol alır. İnsülin direncinin görülmesiyle overlerde de androjene karşı hassasiyet artar. Diğer yandan karaciğerde

2007). Oksidatif strese rolü olan NO'in embriyonik dokularda metabolizmasının bozulmasının gelişimsel kusurlara neden olduğu ve çevresel teratojenlere maruz kalmayla ilişkili malformasyonların kökenine katkıda bulunan bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (Tiboni, 2014).

PKOS sadece over hastalığı değil aynı zamanda insülin direnci, aşırı androjen, iltihaplanma ve oksidatif etkilerin eşlik ettiği kronik sistemik bir hastalık olarak kabul edilebilirken söz konusu etkenlerin bireysel katkıları hastadan hastaya farklılık göstermesi PKOS'un heterojen yapısını açıklamaktadır. Yapılan çalışmalarda PKOS'da homosistein, malondialdehit ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA) gibi oksidatif stress belirteçlerinin yükseldiği gösterilmiştir (Murri, 2013; Ozler, 2016; Yıldırım, 2017). Oksidatif stres ve inflamasyon birbirine sıkıca bağlı patofizyolojik süreçlerdir. Oksidatif stres durumunda artan serbest oksijen radikalleri proinflamatuvar sistemin uyarılmasına neden olur (Roebuck, 1999). Tüm patolojik durumlarda olduğu gibi oksidatif hasarın boyutu sadece serbest radikal üretimine değil, aynı zamanda antioksidan savunma kapasitesine de bağlıdır. Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğu zaman yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir. Düşük yoğunlukta serbest radikaller

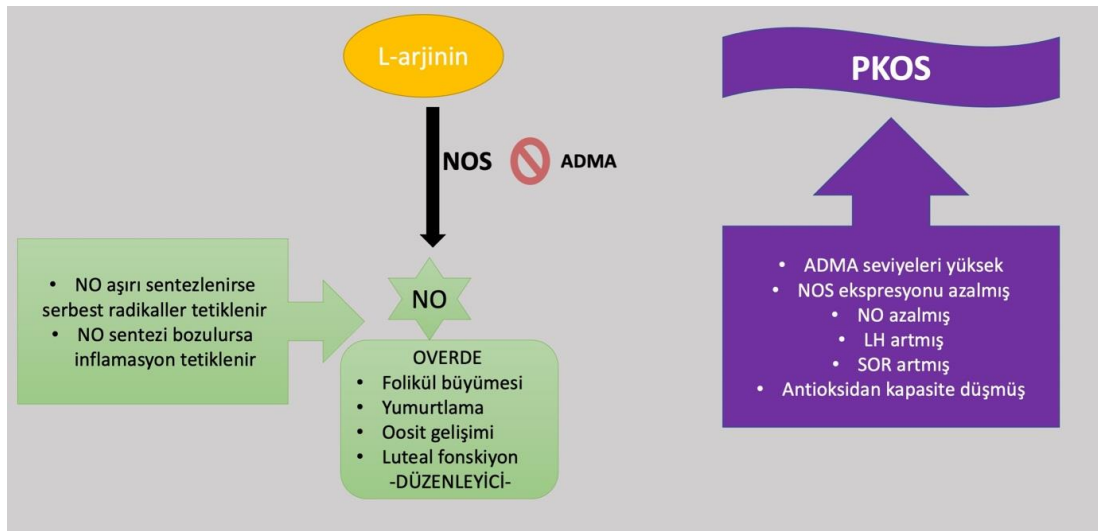


Figure 3: PKOS ve NO ilişkisi

cinsiyet hormon bağlayıcı globülin (SGHB) üretimi azalır ve böylelikle dolaşımdaki serbest testosteron artarak hiperandrojenizm tablosu şiddetlenir (Xu, 2022; Azziz, 2018, Harada, 2022). PKOS fizyopatolojisini içeren bu kısır döngünün kökeni bilinmemektedir. Bu heterojen sendromun özeti hiperandrojenizmin yatkınlığı artırması, insülin direncinin ise PKOS gelişimini tetiklemesidir (Şekil 1). Yapılan bir çalışmada perinatal hayatta maruz kalınan oksidatif stres, testosteron, artmış glukoz düzeylerinin postnatal hayatta erişkin dönemde PKOS gelişiminde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (Dumesic,

enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin amino asidini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda rol oynamaktadır. Serbest radikallerinden oksijen kaynaklı olan reaktif oksijen radikalleri (ROS), oosit olgunlaşmasından fertilizasyona, embriyo gelişimine ve hamileliğe kadar birçok fizyolojik ve biyolojik süreci etkilemektedir. Kadın üreme bozukluklarının etiyolojisinde sitokinler ve oksidatif stres

arasındaki karmaşık etkileşim halen tartışılmaktadır. Reaktif nitrojen türlerinden NO ise endometrial ve over fonksiyonunun düzenlenmesinde, endometriozisin etiopatogenezinde ve uterusun hareketsizliğinin sürdürülmesinde, doğumun başlatılmasında ve doğum sırasında serviksin olgunlaşmasındaki rolü halen tartışılmaktadır (Karabulut, 2016; Agarwall, 2005). Farklı fenotipli PKOS hastalarında toplam oksidan / antioksidan kapasite ve oksidatif stresin ilişkili olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada sadece antioksidan kapasite ile LH, serbest androjen indeksi ve yumurtalık hacmi pozitif korelasyon göstermiş ve obezitesi olmayan PKOS hastalarında da antioksidan kapasitenin arttığı gösterilmiştir (Verit, 2008). Bu bulgu farklı fenotiplerde fizyolojik ve biyokimyasal farklılıklar olmasının yanı sıra obezite varlığında oksidatif stresin söz konusu olduğu ve buna bağlı metabolik hastalıkların görülmesinde rolü olduğunu göstermektedir.

PKOS ve Arjinin Metabolizması

L-arjinin; NO, kreatin, üre gibi önemli bileşiklerin ve poliaminlerin biyosentezinde öncü olan amino asittir (Böger, 2014) (Şekil 2). Nitrik oksit sentazın (NOS) doğal substratı olarak tanımlanmış olması ve NO'nun birçok biyolojik işlevinin düzenlenmesinde önemli rol oynaması nedeniyle L-arjinin önemli bir molekül olarak öne çıkmaktadır (Matsumoto ve Yobimoto, 1999). Memelilerin farklı hücreleri tarafından üretilen NO, nörotransmitter ve sitotoksik faktör olarak vücutta iki farklı role sahip olan bir moleküldür.

Aşırı NO üretimi serbest radikal reaksiyonlarını tetikleyebilmektedir. NO, NOS enziminin katalizlediği reaksiyon ile O₂ ve L-arjinin'den sentezlenmektedir. Herhangi bir uyarıdan sonra indüklenebilir NOS, diğer NOS'lardan 1000 kat daha fazla NO üretimine sebep olur. Makrofajlardan salıverilen NO yabancı mikroorganizmalara karşı nonspesifik bir savunma yapar. Savunma sistemindeki bu faydalı etkisinin yanında artmış NO'nun doku tahribatı yaparak damar geçirgenliğini arttırdığı ve septik şoktaki vazodilatasyona katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Bunun yanında NO sentezinin tamamen bozulması da inflamasyonu hızlandırmaktadır. (Nathan, 1997). Overler NO sentezler ve NOS'un çoklu izoformları sıçan overlerinde eksprese edilmektedir (Victor ve ark., 2011). Bu NO, foliküler büyüme, yumurtlama, oosit gelişimi ve luteal fonksiyonun düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır (Tiwari ve ark., 2017). NOS'un edojen inhibitörü olduğu ileri sürülen ADMA'nın genç PKOS hastalarında ve obezitesi olan PKOS hastalarında seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. ADMA, dimetil arjinin tarafından parçalanarak dimetilaminohidrolaz (DDAH) 1 ve 2 ye dönüşmektedir. PKOS ta

ADMA seviyelerinin yüksek bulunmasının nedeni, karaciğer ve kalp dokularında bozulmuş DDAH1 aktivitesi ve azalmış DDAH1 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular DDAH1'in PKOS tedavisinde hedef olabileceğini düşündürmektedir (Li, 2023). NO, substrat olarak L-arginin'i L-sitruiline dönüştüren NOS tarafından oluşturulur. L-sitruilin, farklı hücre türlerinde tekrar L-arginin'e dönüştürülebilir, böylece L-sitruilin'in L-arginin aracılığıyla NO'ya dönüştürülmesi için bir geri dönüşüm yolu sağlanır (şekil 3).

Ancak yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kadınların NOS ekspresyonunun azalması ve arginin biyoyararlılığının azalması nedeniyle NO'yu düşürdüğü savunulmuştur. Böylece L-arginin takviyesiyle terapötik müdahaleler gerçekleştirilebileceği öne sürülmüştür (Krishna ve ark. 2017; Ragy, 2019). Bunun yanı sıra arjinin ve N-asetil sistein kombinasyonu ile PKOS tedavisinin araştırıldığı bir çalışmada umut verici sonuçlara ulaşılmış (Masha, 2009) olsa da insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar ile karşılaştırılmadığından bu konu hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Sonuç olarak L-Arginin, NOS katalizli reaksiyonlar için tek fizyolojik nitrojen donörüdür; dolayısıyla bu temel substratın mevcudiyeti NO üretim oranlarını belirleyebilir. Arginin sentezi ve hücrelere taşınması da NO sentezini etkileyebilir (Roselli, 1998). Böylelikle arginin sentezi ve metabolizması hücrese NO sentezinin deneysel ve terapötik manipülasyonu için potansiyel bir hedefi temsil edebileceği açıktır. PKOS gelişiminde NO dengesinin önemi göz önüne alındığında NO sentezinde önemli yeri olan arjinin ile PKOS ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı deneysel ve klinik araştırmalar yapılarak literatüre kazandırılmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- DB., GÇÇ.; Tasarım- DB., GÇÇ.; Denetleme- DB.; Kaynaklar- DB., GÇÇ.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi- DB., GÇÇ.; Analiz ve/veya Yorum- DB., GÇÇ.; Literatür Taraması- DB., GÇÇ.; Yazıyı Yazan- DB., GÇÇ.; Eleştirel İnceleme- DB..

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept- DB., GÇÇ.; Design- DB., GÇÇ.; Supervision- DB.; Resources- DB., GÇÇ.; Data Collection and/or Processing- DB., GÇÇ.; Analysis and/or Interpretation- DB., GÇÇ.; Literature Search- DB., GÇÇ.; Writing Manuscript- DB., GÇÇ.; Critical Review- DB.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Agarwal, A., Gupta, S., & Sharma, R. K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 3, 28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>
- Alataş, E., Kılıç, D., & Güler, T. (2019). Güncel polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanındaki 'yeniler' ve 'yineler'. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 12(3), 595-602.
- Azziz R. (2018). Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 132(2), 321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
- Böger R. H. (2014). The pharmacodynamics of L-arginine. *Alternative therapies in health and medicine*, 20(3), 48–54
- Dumesic, DA, Abbott DH. & Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2007;8:127-41
- Harada M. (2022). Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reproductive medicine and biology*, 21(1), e12487. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12487>
- Hortu, İ., & Karadaş, N. (2019). Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics*, 12(5), 6-9.
- Hu, W., Xie, N., Pan, M., Zhang, Q., Zhang, H., Wang, F., & Qu, F. (2024). Chinese herbal medicine alleviates autophagy and apoptosis in ovarian granulosa cells induced by testosterone through PI3K/AKT1/FOXO1 pathway. *Journal of ethnopharmacology*, 318, 117025. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117025>
- Karabulut, H., Gülay, M Ş. (2016). Serbest radikaller . MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg, 4(1), 50-59
- Karacaoğlu, F. (2015). Polikistik over sendromu ve periodontal sağlık arasındaki ilişki. *J Dent Fac Atatürk Uni*, 13, 64-71
- Kayın, G. B. (2020). Doktora tezi. Nitrik oksit uygulamasının biber bitkisinde (*Capsicum annum* L.) kimi stres faktörleri üzerine etkisi. Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye
- Krishna, M. B., Joseph, A., Thomas, P. L., Dsilva, B., Pillai, S. M., & Laloraya, M. (2017). Impaired Arginine Metabolism Coupled to a Defective Redox Conduit Contributes to Low Plasma Nitric Oxide in Polycystic Ovary Syndrome. *Cellular physiology and biochemistry :international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 43(5), 1880–1892. <https://doi.org/10.1159/000484107>
- Laleli, B. & Timur, B. (2021). Examination of Oxidative Stress Level in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome by Biochemical Parameters. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10 (4) , 935-942 . DOI: 10.37989/gumussagbil.1003117
- Li, T., Zhang, T., Wang, H., Zhang, Q., Gao, H., Liu, R., & Yin, C. (2023). The ADMA-DDAH1 axis in ovarian apoptosis of polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 225, 106180. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106180>
- Masha, A., Manieri, C., Dinatale, S., Bruno, G. A., Ghigo, E., & Martina, V. (2009). Prolonged treatment with N-acetylcysteine and L-arginine restores gonadal function in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 32(11), 870–872. <https://doi.org/10.1007/BF03345763>
- Matsumoto, K., Yobimoto, K., Huong, N. T., Abdel-Fattah, M., Van Hien, T., & Watanabe, H. (1999). Psychological stress-induced enhancement of brain lipid peroxidation via nitric oxide systems and its modulation by anxiolytic and angiogenic drugs in mice. *Brain research*, 839(1), 74–84. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01715-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01715-1)
- Murri, M., Luque-Ramírez, M., Insenser, M., Ojeda-Ojeda, M., EscobarMorreale, H. F. (2013). Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 19(3), 268-88.
- Nathan C. Inducible nitric oxide synthase. What difference does it make. *J Clin Invest* 1997;100:2417-2423.
- Ozler, S., Oztas, E., Tokmak, A., et al. (2016). The association of thiol / disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 84(4), 516-23.
- Ragy, M. M., Abdel-Hamid, H. A., & Toni, N. D. M. (2019). Pathophysiological changes in experimental polycystic ovary syndrome in female albino rats: Using either hemin or L-arginine. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8426–8435. <https://doi.org/10.1002/jcp.27757>
- Roebuck, K. A. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF-kappaB. *Int J Mol Med* 1999;4(3):223–30.
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine reviews*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
- Rosselli, M., Keller, P. J., & Dubey, R. K. (1998). Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Human reproduction update*, 4(1), 3–24. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.1.3>
- Tiboni, G. M., & Ponzano, A. (2014). Nitric oxide and teratogenesis: an update. *Current pharmaceutical design*, 20(34), 5443–5447. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140205150437>
- Tiwari, M., Prasad, S., Pandey, A. N., Premkumar, K. V., Tripathi, A., Gupta, A., Chetan, D. R., Yadav, P. K., Shrivastav, T. G., & Chaube, S. K. (2017). Nitric oxide signaling during meiotic cell cycle regulation in mammalian oocytes. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 9(3), 307–318. <https://doi.org/10.2741/s489>
- Verit, F. F., & Erel, O. (2008). Oxidative stress in nonobese women with polycystic ovary syndrome: correlations with endocrine and screening parameters. *Gynecologic and obstetric investigation*, 65(4), 233–239. <https://doi.org/10.1159/000113046>
- Victor, V. M., Rocha, M., Bañuls, C., Alvarez, A., de Pablo, C., Sanchez-Serrano, M., Gomez, M., & Hernandez-Mijares, A. (2011). Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(10), 3115–3122. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0651>
- Xu, Y., & Qiao, J. (2022). Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of healthcare engineering*, 9240569. <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>
- Yildirim, M., Turkyilmaz, E., Neselioglu, S., Alisik, M., Avsar, A. F. (2017). Dynamic Thiol-Disulphide Status in Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with the Pathogenesis of the Disease. *Gynecol Obstet Invest*, 82(1), 54-9.