

## BÖLÜM 28

### POLİKİSTİK OVER SENDROMU GÜNCEL YAKLAŞIM

Musa BÜYÜK<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), ergenlik çağındaki kızların veya kadınların hormonal düzeylerinin bozulduğu bir sorundur. Adet döngüsünde sorunlara ve gebe kalmada zorluklara neden olabilir. Bu hastalıkta kadınların yumurtalıklarında çok sayıda küçük kist gelişir, dolayısıyla adı buradan gelir. PKOS, dünya çapında kadınlarda kısırlığın en önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir. PKOS, hastalıkla ilişkili olabilen veya sorunu abartan veya erişkin çağıdaki kadınlarda PKOS fenotipik özelliklerini indükleyen çeşitli etiyolojik faktörlerin olduğu çok yönlü bir hastalıktır. Anovulasyona bağlı olarak infertilitenin ana nedeni ve kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluğudur. Anne karnındaki yaşamdan ölüme kadar kadınların yaşamını etkiler.

PKOS ayrıca morbiditeyi artıran, yaşam kalitesini bozan ve mortalite oranını artıran çeşitli sağlık sorunları ile bağlantılıdır (1). PKOS prevalansı farklıdır, çünkü farklı araştırmacılar tarafından PKOS tanısı için çeşitli kriterler kullanılır ve çeşitli kuruluşlar tarafından da çeşitli tanı normları önerilir. Kadınlarda adet düzensizlikleri, hiperandrojenizm ve polikistik overlerin görüldüğü bir endokrin sendromdur (2). European Society for Human Reproduction & Embryology/American Society for Reproductive Medicine'in PKOS tanı kriterlerine göre PKOS prevalansı %15-20 civarındadır (2). Daha sonra İrandan 2006'dan 2011'e kadar yayınlanan çalışmalara yer verilerek bir meta-analiz yapılmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Hastalıkları Enstitüsü kriterlerine göre prevalans oranı %6,8, Rotterdam normlarına göre %19,5 ve ultrason kriterlerine göre %4,4'tür (3). Hindistan alt kıtasındaki üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5 ila 10'unun PCOS'tan etkilendiği bildirilmektedir (4).

Polikistik overler, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm PKOS'un ayırt edici özellikleridir ve insülin direncinin varlığı ile hiperinsülinemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı abdominal obezite ve dislipidemi endometriyal hiperplazi,

<sup>1</sup> Op. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, drmusabuyuk@gmail.com

tip 2 diabetes mellitus gibi uzun vadeli ciddi sonuçlardan sorumludur. Ayrıca, bir kadın genetik olarak PKOS gelişimine yatkın olsa bile, sadece çevresel faktörlerin (obezite) genetik faktörlerle etkileşiminin PKOS'un ortaya çıkmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir (4).

Birçok kadın PKOS hastalığına sahip olabilir ve klinik olarak teşhis edilmeden bununla yaşayabilir. Mart ve ark. toplumdaki bu önemli PKOS tanısı konusuna dikkat çekmiş ve PKOS'lu kadınların yaklaşık %68'inin geçmişte PKOS için test edilmediğinden bahsetmiştir. (5) Bu, toplumdaki PKOS'un teşhis sorununun ciddiyetini göstermiştir. Ayrıca PKOS'un ortaya çıkışı, deneklerin ruh sağlığını da etkileyebilir ve bu durum, gebe kalma gücünü nedeniyle bu tür hastalarda görülen psikiyatrik sorunlarla da ilişkili olabilir. PKOS'lu kişilerde depresyon ve anksiyete prevalansı sırasıyla %27,5 ve %13,3 iken kontrol olgularında %3,0 ve %2,0 idi (6). Ayrıca, PKOS'lu kadınların yaklaşık %65-70'inde telafi edici hiperinsülinemi ve insülin direnci vardı (7). Ek olarak, PKOS'lu kadınlarda doğal bir yumurtalık kusuru (muhtemelen genetik olarak) vardır, bu da yumurtalığı androjen üretiminin insülin uyarımına karşı savunmasız hale getiriyor. Bununla birlikte, sınırlı veri/kanıt ayrıca hiperinsülineminin yumurtalıklarda androjen üretimini uyarabileceğini düşündürmektedir (8). Daha sonra Baptiste ve ark. (9) PKOS'un ortaya çıkması için birkaç adım tanımlamıştır: (a) yumurtalık ve/veya adrenal steroidogeneze enzimatik kusur; (b) luteal hormon salgılanmasını teşvik eden gonadotropin salgılatıcı hormondaki değişiklik; veya (c) telafi edici hiperinsülinemi ile insülin direncine yol açan insülin etkilerinde değişiklikler. PCOS özelliğine sahip bazı kadınlar insülin direnci göstermezler, bu PCOS'a genetik yatkınlık hipotezini savunur. Bu, PKOS'lu kadınların çoğunda insülin direncinin ilerlemesi ve telafi edici hiperinsülinemi ile gösterilebilir, ancak PKOS'lu kadınların hepsinde olmayabilir (9).

Endojen veya konakçı faktörlere ek olarak, kimyasal, fiziksel, diyet, yaşam tarzı, mesleki ve çevresel faktörler gibi bazı faktörlerin insan erkek ve dişi üreme üzerindeki düşmanca sonuçlardan sorumlu olduğu ve bunların da hamileliği ve sonucunu etkileyebileceği kabul edilmektedir. Bu laboratuvar, mesleki ve çevresel yönlerin insan üremesinin farklı yönleri üzerindeki rolü (10-14) ve belirli çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin üreme sağlığı üzerindeki kontrollü deneysel çalışmaları hakkında çeşitli raporlar ve incelemeler yayımlandı (15-17).

PKOS'un risk faktörleri menstrüel siklus bozukluğu [olasılık oranı (OR)=5.8], kötü ruh hali (OR=2.8), ailede diyabet öyküsü (OR=7.0), ailede kısırlık (OR=11.9), annede adet düzensizliğidir. (OR=2.5) ve fiziksel egzersiz eksikliğidir (OR=1.8) (18). Çeşitli çevresel faktörler hakkındaki mevcut veriler, sendromun etiyolojisi, prevalansı ve modülasyonundaki potansiyel katkılarına göstermektedir. Çevresel

faktörlerin üreme sağlığının bozulmasında önemli bir rol oynayabileceğini ve bozulmanın arkasında çevresel toksinler, diyet ve beslenme, sosyoekonomik durum ve coğrafya gibi bazı çevresel faktörlerin hayati olduğunu savunan kanıtlar vardır (19). Bununla birlikte, PKOS'un nedenselliğine atıfta bulunan bu çevresel faktörlere ilişkin araştırma/veriler sınırlı veya tutarsızdır ve daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu genel bakış, PKOS'ta mesleki, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin rolüne ilişkin mevcut bilgilere dayalı olarak hazırlanmıştır. Bilgiler, web siteleri taranarak ve ilgili kitaplardan elde edilmiştir. Bu genel bakış, çeşitli bölümlere ayrılmıştır ve ilk bölüm, PKOS ile ilişkili bilinen konakçı/genetik faktörler hakkındaki mevcut bilgileri ele almaktadır. İkinci ve üçüncü bölümler, PKOS ile ilişkili olabilecek mesleki/kimyasal maruziyetler ve yaşam tarzı faktörleriyle ilgilidir. Ek olarak, PKOS oluşumunda oksidatif strese de ışık tutulmaktadır. PKOS ile ilgili eldeki incelemelerin çoğu, hem mesleki/çevresel toksik maddelere maruz kalmanın hem de yaşam tarzı etkilerinin ve PKOS'un rolünden ziyade konakçı/genetik faktörlere ilişkindir.

Bu derlemede, ağırlıklı olarak insan çalışmalarını kapsayan, PKOS'ta ebeveynlerin çevresel maruziyeti ve yaşam tarzı faktörlerine önem verilmiştir.

## **SONUÇLAR VE TARTIŞMA**

PKOS'un tezahürünün kesin mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Sendrom genetik, çevresel, diyetsel, metabolik bileşenleri içeriyor gibi görünmektedir. PKOS'un kökeni, anne rahmindeki yaşamın erken döneminde başlar, yaşam döngüsü boyunca uzanır ve çevresel hakaretler ve yaşam tarzı sorunları, savunmasız kadınları etkileyerek PKOS'un fenotipik özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Diyet, PKOS oluşumu için en önde gelen çevresel belirleyicilerden biri gibi görünmektedir. PKOS'lu kadınlar arasında hormon seviyeleri dengesizdir. Genel olarak, PKOS'lu kadınlarda erkeklik hormonu (androjenler) yükselir ve kadınlık hormonu (östrojen) düşer. Yüksek androjen konsantrasyonları, dışı üreme gelişimi ve işlevi üzerinde de önemli bir etkiye sahip olabilir.

PKOS, insan evrimi boyunca devam eden eski hastalıklardan biri gibi görünmektedir (20). Bir rapor, PKOS'lu kadınlarda anti-müllerian hormon (AMH) seviyesinin normal seviyelere kıyasla 2-3 kat daha yüksek olduğunu ve bu yüksek AMH seviyesinin infertilite ve PKOS'un iyi bir göstergesi olduğunu göstermiştir (21). Ayrıca, PKOS'lu kadınların kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek serum AMH seviyelerine sahip olduğu ve diğer hormonal parametrelerle negatif ve pozitif korelasyonların ortaya çıkması, AMH'nin en azından kısmen PKOS'un oluşumu ve gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. (22) PKOS'lu

bireylerde AMH'nin serum seviyelerine ilişkin mevcut veriler, bunun tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılmasını önermektedir ve hastalığın ciddiyetini tanımlama, izleme ve hastalıkların prognozunu tahmin etmede güvenilir bir araç olarak hizmet edebilir.

Son zamanlarda, AMH'nin PKOS'lu kişilerde yükseldiği ve çeşitli üreme, metabolik ve endokrin bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir. AMH'nin ayrıca foliküler büyüme inhibe edici bir işlevi vardır. AMH'nin önleyici etkisine bağlı olarak folikül uyarıcı hormon (FSH) ile indüklenen aromataz üretimi, muhtemelen PKOS'lu kadınlarda insülin direncini daha da artıran hiperandrojenizme katkıda bulunur. Ek olarak, serum AMH seviyelerindeki yükselme, PKOS'lu kadınlarda ovulasyonun indüklenmesinin ve laparoskopik ovaryan drilling gibi tedavilerin yanıtının zayıf olmasına neden olur. Bu, PKOS patofizyolojisinde bu hormonun önemli bir rolü olduğunu savunmaktadır (23).

PKOS'lu kadınlarda gebeliğe bağlı güçlüklerin daha sık olduğu bildirilmiştir. PKOS'ta yer alan çeşitli etiyolojik faktörler ve buna bağlı komorbiditeler de riskli gebelik ve/veya sonuçlarıyla bağlantılı olabilir. Genetik, çevresel, klinik ve biyokimyasal ve diyet faktörleri arasındaki olası bir ilişki, gebelik komplikasyonları ve sonuçları ile bu karmaşık sendromun ortaya çıkmasında rol oynar (24). Bu genel bakışta, PCOS'ta yaşam tarzı, mesleki ve çevresel konulara daha fazla vurgu yapılmıştır. Bununla birlikte, PKOS ile bağlantılı genel olası nedensel faktörleri/meکانizmayı anlamak için diğer faktörler hakkındaki bazı bilgiler de dahil edilmiştir.

Endojen/konakçı/genetik faktörler

Birkaç genetik/konakçı faktör, PKOS'un gelişimi/oluşumuyla ilişkili olabilir. PKOS'un ortaya çıkışının ardındaki genetik henüz tam olarak anlaşılmamıştır, ancak PKOS'daki rolüne dair çok sayıda kanıt sağlanmıştır. Ayrıca PKOS grubunda çok daha fazla sayıda kadının ailesinde diyabet öyküsü olduğu ve bu gruptaki bazı kadınların da kendi diyabet öyküsü olduğu bildirilirken, kontrollerde hiçbir kadın diyabet hastası değildi (25). Tip 2 diyabet varlığı PKOS'lu orta yaşlı kadınlarda belirgin şekilde daha yüksektir, bu da vücut kitle indeksi, glikoz ve seks hormonu bağlayıcı globulin düzeylerinin PKOS'un risk sınıflandırmasıyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (26).

Hayvan çalışmalarına dayanan ve klinik çalışmalarla desteklenen, PKOS'un fetal yaşamdan kaynaklandığı ve fetal yaşamda yumurtalıkların büyümesinden puberte başlangıcına kadar aşırı androjenlere maruz kalmanın PKOS'un ayırt edici özelliklerine yol açtığı bildirilmektedir (27). PKOS, eski bir sendrom olan atasal gen varyantlarından kaynaklanır. Bu tür antik genlerin, doğurgan taşıyıcı erkekler ve alt doğurganlıktan etkilenen dişiler arasında gebe kalan yavrular aracılığıyla nesiller boyunca aktarılması muhtemeldir (20). PKOS heterojen bir sendromdur

ve genellikle iki hayati faktörün, yani hiperandrojenizm ve insülin direncinin tespit edilmesi ile belirlenir (28). Yumurtalık steroidogenezi kontrol eden genlerdeki değişiklikler, muhtemelen hiperandrojenizme katkıda bulunan en önde gelen faktörlerdir. İnsülin direnci, insülin reseptörü substrat-1 ve 2, kalpain-10 ve peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gibi farklı gen varyasyonlarına bağlı olabilir (28).

Çoğu denekte PKOS, genel popülasyonda yaygın olan gen polimorfizmlerinin birlikteliği ile belirleniyor gibi görünmektedir, ancak tek başına gen polimorfizmleri fenotipik sonuçları belirleyemez. Hastalığın heterojenliği, çoklu gen polimorfizmlerinin ve çevresel faktörlerin sayısız kombinasyonu ile açıklanabilir (28). Çok sayıda mevcut çalışmaya dayanarak, PKOS'un etiyojisi için sağlam bir genetik unsur açıktır. PKOS'un geniş genetik ve fenotipik heterojenliği ve kesin nedensel genleri tanımlamak için yetersiz büyük kohort çalışmaları göz önünde bulundurularak, hastalığın heterojenliği sonucuna varan yalnızca birkaç kesin sonuç sağlanmıştır ve yetersiz örneklem boyutları, PKOS'tan sorumlu kesin genlerin tanımlanmasını karmaşık hale getirmiştir. (29). PKOS oluşumunda kalıtsal yatkınlıklar belirtilmiştir ve PKOS ile ilgili bir genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS), PKOS'un patofizyolojisindeki genetik mekanizmalar için kanıtlar göstermiştir.

Yeni nesil dizileme gibi yenilikçi teknikler kullanan çalışmalar, PKOS'un altında yatan varyantları daha iyi anlamak için faydalı olacağını öne sürmüşlerdir (30). Ayrıca PCOS'un oligomenore, hirsutizm, hiperandrojenizm, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet riski ile ~ 7 kat bağlantılı olduğu bildirilmektedir (31).

PKOS'lu kadınların çoğu (hem obez hem de zayıf) insülin direncine sahiptir. İnsülin geninin mini uyduları, özellikle sınıf III alelleri ve III/III genotipleri, tip 2 diyabet riskiyle bağlantılıdır ve anovulatuvar PCOS'a yatkınlığı belirler. Ek olarak, granüloza ve teka hücrelerinde östrojen reseptörü ve 5-alfa-redüktaz geni (SRD5A1-2 genleri) aktivitesinin görünümü, PCOS'ta bağlantılı olabilecek östrojen reseptörü (ER) alfa ve ER beta ekspresyonunda önemli bir varyasyona işaret etmektedir. (31). PCOS'lu bireylerin daha yüksek sıklığı ve hastalığın geniş fenotipik görünümleri, birkaç ana genin çevresel faktörlerle etkileşimi ile açıklanabilir (32). Bununla birlikte, PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında ailesel ayrışmanın ve hastalığın kümelenmesinin bir miktar doğrulanması, hiçbir kalıtım modeli olmaksızın gösterilmiştir. Mevcut genetik çalışmalar, güçlü bir ailesel unsuru ortaya koymaktadır ve PKOS, doğum öncesi veya sonrası yaşam sırasında savunmasız ve savunmacı genomik varyantların ve çevresel yönlerin etkileşiminin bir sonucu olabilecek poligenik bir özellik olarak kabul edilmektedir (32).

Tüm bu çalışmalara dayanarak, PKOS'un diğer faktörlerle birlikte bu sendromun ortaya çıkmasında sağlam bir genetik ögeye sahip olduğu sonucuna varılabilir.

Dunias ve Thomas (33), aile öyküsünün PKOS'un genetik hassasiyetini gösterdiğinden bahsetmiştir. İnsülin direnci olan PKOS'lu kadınların kız kardeşinin polikistik yumurtalıklara sahip olma şansı ~% 50'dir; hiperandrojenemi ve yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein, genetik özelliklerle tutarlıdır. Faktörlerin bağlantısı ve birlikteliğine ilişkin aile temelli çalışmalar, PKOS'un nedeninde çok sayıda gen olduğunu göstermiştir (34). PKOS, prevalansı değiştirmeden doğurganlığı azaltır ve evrimsel bir paradoks olarak kabul edilir (35). Genel olarak, 11 duyarlı lokusta etnik kökene bağlı farklı alel frekansları ile PKOS ile ilişkili GWAS çalışmaları ile 17 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. Dünyanın çeşitli bölgelerinden ve farklı etnik gruplarından PKOS hakkında birkaç GWAS çalışması yayımlandı; Avrupa ülkeleri, Çin, Kore.

PKOS ile ilgili GWAS çalışması, Han Çinlileri arasında gerçekleştirildi ve PKOS ile üç lokus arasındaki ilişkinin sağlam kanıtlarını kabul etti: 2p16.3; 2p21 ve 9q33.3. Bu sonuçlar PKOS patogenezi hakkında yeni bir anlayış sunmaktadır (36).

Lee ve ark. (37), PKOS'lu Koreli kadınlarda genom çapında ima edilen yeni bir lokus ve orta derecede bağlantılı yedi lokus tanıdı. En güçlü ilişki 8q24.2 kromozomunda bulundu ve diğer ilişkilendirme sinyalleri 4q35.2, 16p13.3, 4p12, 3q26.33, 9q21.32, 11p13 ve 1p22'de bulunuyordu. En güçlü sinyal, telomeraz aktivitesi ile bağlantılı olan ve PKOS ve ilişkili fenotiplerle sonuçlanabilecek KHDRBS3'ün yukarısında yer alıyordu (37). Daha sonra, yaygın genetik olarak duyarlı lokuslar da Avrupa soyundan gelen kadınlarda bildirildi ve üç lokusun bir vaka kontrol meta-analizinde genom çapında etkisi olduğu bildirildi, yani iki yeni lokus haritalaması chr 8p23.1 ve chr 11p14.1 ve ayrıca chr 9q22.32 lokusu, PKOS'lu Çinli kadınlarda daha önce bulundu. PKOS tanısı ve LH seviyeleri, FSH B polipeptit geni bölgesindeki chr 11p14.1 SNP, rs11031006 ile güçlü bir şekilde bağlantılıydı (38). GWAS çalışmaları ile hesaplanan genetik risk, PKOS ve ilişkili klinik özelliklerle önemli ölçüde bağlantılıydı (39). PKOS'lu kadınlarda androjen metabolizmasının bozulduğunu bildiren bir rapor vardır, bu nedenle bu yolakla ilişkili olan CYP19 geninin araştırılması için yeni bir gen olabileceği bildirilmiştir (40). Çalışmalar ayrıca hiperandrojenizmde CYP19 geninin bir SNP'si ile bazı etnik gruplarda PKOS arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkardı. Çalışmalar ayrıca İranlı kadınlar arasında CYP19'daki SNP rs.2414096 varyantlarının PKOS oluşumundan sorumlu olabileceğini belirtti (40). Tüm bu çalışmalar, PKOS'un ortaya çıkmasında genetik faktörlerin rolünü açıkça ortaya koymaktadır.

## **Çevresel/Mesleki Faktörler**

Bazı yaşam tarzı, mesleki ve çevresel faktörlere maruz kalma, PKOS oluşumundaki artışı artırabilir veya PKOS insidansını ve/veya PKOS'un fenotipik belirtilerini abartabilir, ancak bu yönlerin PKOS ile neden-sonuç ilişkisi hala eksik veya yetersizdir. PKOS açısından çevresel/mesleki/yaşam tarzı faktörlerine maruz kalma konusunda yetersiz veya tutarsız çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca, kadınlar günlük aktiviteleri sırasında bilgileri olmadan çeşitli kimyasallara maruz kalmaktadır ve bu kimyasalların bazıları östrojenik veya anti-östrojenik, androjenik veya anti-androjenik özelliklere sahip olabilir. Bu kimyasallar çok düşük bir dozda hareket eder ve endokrin bozucular (EB'ler) olarak bilinirler. EB'ler, zara bağlı östrojen reseptörleri aracılığıyla hareket edebilir; östrojenle ilişkili reseptörler; nükleer reseptörler; sitozoldeki hedeflerle etkileşim ve endojen hormon metabolizmasındaki varyasyonlar; geri bildirim düzenlemesine müdahale eden genomik ve genomik olmayan yollar arasındaki çapraz konuşma; diğer reseptörlere bağlandıktan sonra östrojen reseptörleri ile çapraz konuşma ve nöroendokrin hücrelerde değişiklikler; ve DNA metilasyonu veya histon değişiklikleri(41)

Endüstriyel endokrin bozucu kimyasallara deneysel olarak maruz kalmanın, normal üreme işlevinin ve metabolik düzenlemenin kötüleşmesine katkıda bulunduğunu, belki de PKOS benzeri klinik rahatsızlıkların büyümesine veya artmasına katkıda bulunduğunu gösteren bir rapor vardır. Endüstriyel kimyasallar ayrıca, genetik olarak duyarlı bireylerde PKOS özelliklerini ortaya çıkarmak için düşmanca bir ortamın nedensel rolüne katkıda bulunabilir veya PKOS'lu kadınların hormonal kararlılığını ve doğurganlık durumunu daha da kötüleştirebilir (42).

Ek olarak, rahimdeki kimyasallara maruz kalma nedeniyle hormonal aktivite etkilenir ve bu da PKOS gelişimini abartabilir. PKOS'lu kadınlarda artan bisfenol-A (BPA) konsantrasyonları ve androjenler ile BPA arasındaki kayda değer pozitif ilişki, bu endokrin bozucunun PKOS'un oluşumunda olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir (43). Ayrıca, PKOS'lu genç kızlarda, obeziteden bağımsız olarak, kontrollerden daha yüksek serum BPA seviyeleri bulundu. BPA düzeylerinin ayrıca androjen konsantrasyonu ile açıkça ilişkili olması, BPA'nın genç kızlarda PKOS oluşumunda önemli bir rolü olabileceği çıkarımına yol açmıştır (44). Doğum öncesi gelişim sırasında doğal hormonları taklit eden EB'lere maruz kalma, hedef dokuların fetal programlamasında sapmaya katkıda bulunabilir, bu da PKOS ile ilişkili olabilir ve potansiyel olarak nesiller arası birçok olumsuz sağlık etkisine sahip olabilir (45). Yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarında ileri glikasyon son ürünlerine ve EB'lere kronik veya akut maruz kalma, üreme fonksiyon-



larının bozulmasıyla bağlantılı olan hormonal homeostazın kesintiye uğramasına neden olabilir. Ayrıca, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gibi PKOS sonuçlarına katkıda bulunabilen insülin direnci, obezite ve telafi edici hiperinsülinemi gibi metabolik değişikliklere müdahale edebilirler (45). Bununla birlikte, ftalik asit esterleri, BPA ve oktilfenol, PCOS'un tezahürü üzerinde belirgin bir etkiye neden olmaz veya insülin direncine katkıda bulunmaz, ancak oktilfenol, PKOS'lu kişilerde insülin direncinde önemli bir rol oynayabilir (46).

Vagi ve ark. (47) ayrıca PKOS'lu deneklerin kontrollerden farklı çevresel kontaminant profillerine sahip olabileceğini aktarmış ve PKOS'lu kadınların serum konsantrasyonlarının daha yüksek perfloro oktanoat ve perfloro oktan sülfonat ve daha düşük konsantrasyonlarda mono-n-butil ftalat ve mono-benzil olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu bulguları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirttiler. Çevresel faktörlerin PKOS oluşumu ile ilişkili olması muhtemeldir.

PKOS'lu kadınların plastik ambalajlı yiyecekler tükettikleri, pestisitlere maruz kaldıkları, çöp yığınına yakın yaşadıkları, asit fabrikasında çalıştıkları, sigara içtikleri ve alkol aldıkları bulundu. Plastik ambalajlı yiyecekler yemek, perikarplı meyve yemek ve alkol tüketimi PKOS'un ortaya çıkması için bağımsız tehlikelerdi (48). Yazarlar ayrıca bu faktörlerin PKOS ile ilişkilerinin ek çalışmalar yapılarak doğrulanması gerektiğini bildirdiler.

Daha önce PKOS ile bağlantılı çevresel sorunların meslek, eğitim, tek kullanımlık plastik bardaklar, ev dekorasyonu ve yemeklik yağ dumanları olduğu ve hepsinin önemli ölçüde PKOS ile bağlantılı olduğu bildirilmişti (49). Deneysel çalışmalara dayanarak, perinatal aşamada, genellikle insan maruziyetiyle karşılaştırılabilir dozlarda BPA maruziyetinin, yumurtalık ve üreme işlevini kesintiye uğrattığı belirtildi. BPA, standart metabolik işlevi etkileyen obezogenik niteliklere sahip gibi görünüyor ve vücut aşırı kilolu olmaya eğilimli hale geliyor. Kesitsel araştırmalar, PKOS'lu kadınların üreme sağlığı iyi olan kadınlara göre daha yüksek BPA seviyelerine sahip olduğunu ileri sürdü.(50)

Son zamanlarda, PCOS ile fetal gelişimde androjen maruziyetinin bir biyolojik belirteci olan anogenital mesafe (AGM) arasındaki ilişki farklı araştırmacılar tarafından araştırıldı ve PKOS'lu deneklerin kontrollere kıyasla daha yüksek AGM gösterdiği gözlemlendi. Bu durum PKOS'un intrauterin kökenli olduğunu ve ileriki yaşamda PKOS'un ilerlemesinden fetal hormonal ortamın sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (51). PKOS'un etiyolojisi bilinmemekle birlikte, yüksek testosterona doğum öncesi maruz kalmanın PKOS benzeri fenotipleri indüklediği hayvan çalışmaları ile kabul edilmektedir. Ayrıca, PKOS'lu kadınlardan do-



ğan kız bebeklerin AGM'si daha uzundur, bu da PKOS'lu kadınlardan doğan kız çocuklarına göre daha fazla prenatal testosteron maruziyeti anlamına gelir (52). Ftalatlar, BPA ve androjenik EDC'ler gibi doğum öncesi maruz kalma ve PKOS ve/veya PKOS'a bağlı anormalliklerin oluşumuna ilişkin hakim bilgiler şu şekilde açıklanmıştır: (1) maternal BPA maruziyeti, kemirgenlerde cinsel olgunlaşmayı ve doğum sonrası gelişimi değiştirir. ; (2) dibutil ftalat ve di-(2-etilheksil) ftalat'a gestasyonel maruz kalma, polikistik yumurtalıkları ve PKOS benzeri hormonal profili indükler; ve 3) 3,4,4'-triklorokarbonilid ve nikotin gibi androjenik EDC'ler fetal hiperandrojenik ortam oluşturur. Doğum öncesi büyüme sırasında EDC'ye maruz kalma, fetal programlamayı değiştirmekten sorumlu olabilir (53).

### **Yaşam Tarzları ve Diyet Faktörleri**

Yaşam tarzları ve diyet faktörleri, PKOS oluşumuna dolaylı olarak katkıda bulunabilir çünkü bu faktörlere maruz kalma, PKOS'a duyarlı kızlarda PKOS'un ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. PCOS yaygın bir hastalıktır ve PCOS'lu kadınların üreme, metabolik ve psikolojik sonuçları vardır. Kilo alımı ve obezite PKOS'un karakteristik özelliklerini bozarken, kilo kaybı PKOS'un karakteristik özelliklerini azaltır (54). Yaşam tarzı değişikliği yoluyla aşırı kilo kaybı, adet düzenlemesine yol açar ve PKOS'lu kadınlarda üreme sonuçlarını düzenler. Mevcut veriler, karbonhidratlar, poli ve tekli doymamış yağlar ve yağsız protein kaynakları ile yüksek lif içeriği içeren ılımlı bir diyetin PKOS'lu kadınlarda genel sağlık parametreleri için faydalı olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, egzersizin günlük yaşama dahil edilmesi, PKOS'un klinik temsilleri üzerinde olumlu bir etki göstermiştir (55). Bu nedenle, PKOS yönetimi, PKOS ile ilgili sağlık endişelerini hedeflemek için uygun diyet, egzersiz, vücut ağırlığının optimizasyonu ve insülin duyarlılığının iyileştirilmesi ile ilgili daha iyi yaşam tarzı yaklaşımlarını içermelidir.

Son zamanlarda, yaşam tarzı (diyet ve egzersiz) müdahalesinin PKOS'lu kadınlarda FSH, seks hormonu bağlayıcı globulin, androstenedion, total testosteron, serbest androjen indeksi ve Ferriman-Gallwey skorlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (56). Vücut ağırlığını kaybetme ve egzersiz, menstrüel bozukluğun durumunu iyileştirdiği bildirilen önemli faktörlerdir ve PKOS'lu obez kadınlarda infertilite fark edilmiştir (57). Davranış yönetimi, diyet ve egzersiz müdahaleleri üzerinde önem taşıyan yaşam tarzı varyasyon programının, genel popülasyonda diyabet ve metabolik sendrom riskini azaltmada ve PKOS'lu hastalarda doğurganlık sonuçlarında iyileşme sağlamada başarılı olduğu tanımlanmıştır (58). Bu veriler, PCOS'u bir dereceye kadar yönetmek için sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemenin olumlu rolünü açıkça göstermiştir.

## **PKOS'lu Kadınlarda Ağır Metaller**

Eser miktardaki bazı metaller, insan vücudundaki çeşitli fizyolojik işlevler için gereklidir. Bu nedenle bunlara temel eser metaller denir. PKOS'lu insan deneklerinde ağır metaller çalışıldı ve serum bakır (Cu) ve çinko (Zn) konsantrasyonları anlamlı olarak yüksek bulunurken, manganez (Mn) ve kurşun (Pb) değerleri PKOS'lu kişilerde daha düşük bulundu. Bu bulgular, metaller ve PKOS'a ilişkin yeni ilişkiler bulmak için daha fazla araştırılmalıdır (59). Ayrıca, PKOS'lu denekler ve kontroller arasında baryum, kurşun, kadmiyum, krom, arsenik, stronsiyum, galyum ve vanadyumun medyan seviyelerinde önemli bir fark bildirilmemiştir. Buna karşılık, kontrollere kıyasla PKOS'lu hastalarda serum nikel ve bakır konsantrasyonları anlamlı olarak daha yüksek ve Zn anlamlı olarak daha düşüktü. Bu nedenle, bakır ve nikel gibi metaller PKOS'un nedeninde rol oynayabilir ve üreme hormonu düzeylerinin bozulmasıyla bağlantılı olabilir (60).

PKOS'lu hem obez hem de obez olmayan deneklerde hormonal bozukluklar ile eser element (mangan), makro elementler (magnezyum ve kalsiyum), kadmiyum gibi ağır metaller ve kurşun değişiklikleri arasındaki ilişki araştırıldı ve önemli ölçüde daha yüksek kan Pb ve Cd PKOS'lu kişilerde (obez olmayan ve obez) kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında seviyeler bulundu ve PKOS'lu kişilerde önemli ölçüde düşük magnezyum, kalsiyum ve Mn seviyeleri kaydedildi (61). Serum FSH düzeyi, kontrol (obez ve obez olmayan) deneklerle karşılaştırıldığında PKOS'lu obez deneklerde anlamlı derecede düşüktü. PKOS'lu obez kadınlarda serum testosteron ve Cd seviyeleri arasında pozitif bir ilişki gözlemlendi. Bu çalışma, kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS deneklerinde yüksek kan Pb ve Cd konsantrasyonlarının ve daha düşük serum kalsiyum, magnezyum ve Mn düzeylerinin gözlemlendiğini ortaya koymuştur (61). Daha sonra Taher ve Mhaibes (62), PKOS'lu kişilerde serum bakır ve nikel düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini, oysa PKOS'lu (obez ve obez olmayan) kişilerde kontrollere (obez ve olmayan) kıyasla serum çinko konsantrasyonunun düştüğünü bildirdiler. Ayrıca, Sedighi ve ark. (63) PKOS'lu kadınların yaşam tarzını karşılaştırdı ve PKOS'un ortaya çıkışı ile uygunsuz beslenme, düşük fiziksel aktivite arasında kayda değer bir ilişki olduğunu ancak sağlıksız davranışlarla hiçbir ilişki olmadığını bildirdi. Yaşam tarzı, diyet ve bazı metaller hakkındaki veriler, bu faktörlerin PKOS fenotipik semptomlarının ortaya çıkmasında da bir rolü olabileceğini ve kilo yönetimi, sağlıklı yaşam tarzı ve düzenli egzersizin genç erişkin kızlarda PKOS ile bağlantılı özelliklerin azaltılmasında yararlı olabileceğini düşündürmektedir. .

## **Oksidatif Stres ve PCOS**

Dişi fetüsün androjenizasyonuna ek olarak, genetik, konakçı, diyet ve diğer çevresel, yaşam tarzı faktörleri, oksidatif stres de PKOS oluşumunda ilişkili olabilir.

Oksidatif stres, aşırı serbest radikal üretimi ile bu ekstra serbest radikalleri etkili bir şekilde detoksifiye etmek için vücuttaki antioksidan durumunun dengeleyici sistemi arasındaki orantısızlık olgusudur. PCOS'lu kadınlarda oksidatif stres göstergeleri üzerine yapılan bir incelemeye dayanarak, PCOS'lu kadınlarda aşırı kilodan bağımsız olarak OS'nin dolaşımdaki göstergelerinin dengesiz olduğu belirtilmiş, bu da OS'nin PCOS oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (64). İnsülin direnci ve PKOS'lu kişilerde artmış ROS ve miyeloperoksidaz seviyeleri de rapor edilmiştir. Ayrıca PKOS'lu kişilerde inflamasyon, lökosit-endotel etkileşimlerine ve aynı zamanda tümör nekroz faktörü- $\alpha$ , interlökin-6, lökositler ve adezyon moleküllerinde, yani E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1'de bir artışa neden olur ve bu durumlar insülin direncinin varlığı ile artar (65). Ayrıca OS, PCOS'lu kadınlarda bulunan kardiyometabolik riskin önemli bir faktörüdür ve antioksidan durumunun ölçülmesiyle birlikte antioksidan takviyesi ile oksidatif stresin ayarlanması, obez olmayan kadınlarda bulunan OS kaynaklı hiperandrojenizm ve insülin direnci üzerinde değerli bir etkiye sahip olabilir. (66)

Daha önce, González ve ark. (67), mononükleer hücrelerden hiperglisemiye yanıt olarak ROS üretiminin, obeziteden bağımsız olarak PKOS'lu kişilerde yükseldiğini bildirmiştir. Ortaya çıkan OS, PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizmi ve insülin direncini teşvik eden bir proinflamatuvar duruma abone olabilir. Hormonal dengesizliklere, insülin sinyallemedeki kusurlara ve adipoz doku disfonksiyonuna ek olarak, PCOS oluşumunun etiyojisinde oksidatif stres güçlü bir şekilde suçlanmıştır. PCOS'un diğer etiyojik faktörleri ve çevresel faktörlerin dahil olduğu oksidatif stres, PCOS'un normal ilerlemesini damgalayan düşmanca bir redoks durumuna yol açar (68). İnsülin direncinin visseral adipoz doku seviyesinde OS ile güçlü ilişkisi de gözlenmiştir, bu da yerel OS'yi gösterir ve adipoz dokudaki insülin sinyalleme kusurları, diğer genetik, konakçı ve diyet veya çevresel faktörlerle birlikte PKOS'un (69) nedeninde hayati bir rol oynayabilir. .

Hedef dokuları hayatın ilerleyen dönemlerinde PKOS fenotipik özelliğinin ortaya çıkması için farklılaştırma programı, hem genetik hem de çevresel faktörler ve bunların etkileşimi nedeniyle dişi fetüsün doğum öncesi androjenizasyonundan kaynaklanabilir (70). Hem deneysel hem de klinik çalışmalardan elde edilen veriler, maternal hiperandrojenizmin PKOS'a neden olan bir faktör olduğunu ve gebelikte PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm nedeniyle gestasyonel endokrin ortamdaki değişikliklerin PKOS'un dikey iletiminde hayati bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnsanlarda erken gebelik aşamalarındaki verilerin azlığı ve yetişkin hastalıklarının programlanmasında yer alan hücre ve moleküler mekanizmaları anlamak için deneysel verilerin önemi vurgulanmıştır. PKOS'un, yani perinatal örgütsel ve doğum sonrası aktivasyon olaylarının ortaya çıkması için iki vuruş hipotezi önerildi (71).

Mevcut klinik ve deneysel verilere dayanarak, PCOS'un androjenizasyonun yanı sıra fetal gelişim sırasında hedef doku farklılaşmasının programlanmasındaki değişikliğin, metabolik bozuklukların, doğum öncesi ve sonrası gelişim sırasında ED'lere maruz kalmanın yanı sıra yaşam tarzı ve diyetin bir sonucu olduğu sonucuna varılabilir. sonraki yaşamdaki faktörler PKOS fenotipik semptomlarının gelişimi ile ilişkilidir; bu aynı zamanda iki vuruş hipotezini, yani daha önce bildirildiği gibi doğum öncesi organizasyonel ve doğum sonrası aktivasyonu destekler (71). PKOS'un yönetimi, uygun diyet, egzersiz, vücut ağırlığının optimizasyonu ve bu sendromu kontrol altına almak için insülin duyarlılığının iyileştirilmesi gibi daha iyi yaşam tarzları ile sağlanabilir.

## **KAYNAKLAR**

1. Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 25-39.
2. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 1-13.
3. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: A meta-analysis. *Iran J Reprod Med* 2015; 13: 591-604.
4. Allahabadia GN, Merchant R. Polycystic ovary syndrome in the Indian subcontinent. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 22-34.
5. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 544-51.
6. Tan J, Wang QY, Feng GM, Li XY, Huang W. Increased risk of psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome in Southwest China. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 262-6.
7. Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance?. *Fertil Steril* 2012; 97: 18-22.
8. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1997; 12(Suppl 1): 53-62.
9. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 42-52.
10. Kumar S. Is environmental exposure associated with reproductive health impairments? *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2008; 9: 60-9.
11. Kumar S. Occupational, environmental and lifestyle factors associated with spontaneous abortion. *Reprod Sci* 2011; 18: 915-30.
12. Kumar S. Tobacco and areca nut chewing Reproductive impairments: An overview. *Reprod Toxicol* 2013; 36: 12-7.
13. Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, Agarwal K, Shah BA, Kulkarni PK, et al. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health* 2005; 47: 424-30.
14. Kumar S, Murarka S, Mishra W, Gautam AK. Environmental & lifestyle factors in deterioration of male reproductive health. *Indian J Med Res* 2014; 140(Suppl): 29-35.
15. Kumar S, Patel KG, Gautam AK, Agarwal K, Shah BA, Saiyed HN. Detection of germ cell genotoxic potential of Carbon disulphide using sperm head shape abnormality test. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 731-4.
16. Archana K, Gautam AK, Lakkad BC, Kumar S. In utero and lactation exposure of mice to pan masala: Effect on dams and pregnancy outcome. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2011; 30: 71-81.

17. Sedha S, Gautam AK, Verma Y, Ahmed R, Kumar S. Determination of in vivo estrogenic potential of Di-isobutyl phthalate (DIBP) and Di-isononyl phthalate (DINP) in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 22: 18197-202.
18. Shan B, Cai JH, Yang SY, Li ZR. Risk factors of polycystic ovarian syndrome among Li People. *Asian Pac J Trop Med* 2015; 8: 590-3.
19. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of Polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016; 106: 16-24.
20. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril* 2011; 95: 1544-8.
21. Parco S, Novelli C, Vascotto F, Princi T. Serum anti-Müllerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome. *Int J Gen Med* 2011; 4: 759-63.
22. Parahuleva N, Pehlivanov B, Orbecova M, Deneva T, Uchikova E. Serum levels of anti-muller hormone in women with polycystic ovary syndrome and healthy women of reproductive age. *Akush Ginekol (Sofia)* 2013; 52(Suppl 1): 16-23.
23. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 15-28.
24. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 575-92.
25. Moini A, Eslami B. Familial associations between polycystic ovarian syndrome and common diseases. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 123-7.
26. Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, et al. Polycystic ovary syndrome Is a risk factor for Type 2 diabetes. Results from a long-term prospective study. *Diabetes* 2012; 61: 2369-74.
27. Franks Stephen, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006; 29: 278-85.
28. Carmina E. Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1151-9.
29. Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 29-38.
30. Zhao H, Lv Y, Li L, Chen ZJ. Genetic studies on polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 37: 56-65.
31. Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 285-93.
32. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, Argyrakopoulou G, Papanastasiou L, Bergiele A, et al. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 17-34.
33. Duniaf A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 401-19.
34. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLoS Comput Biol* 2012; 8: e1002822.
35. Casarini L, Brigante G. The polycystic ovary syndrome evolutionary paradox: A Genome-Wide Association Studies-Based, in silico, evolutionary explanation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2412-20.
36. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3 *Nat Genet* 2011; 43: 55-9.
37. Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H, Kim HL, Kim GS, et al. Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2015; 30: 723-31.
38. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, Sisk R, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun* 2015; 6: 7502.
39. Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung HW. A genetic risk score is associated with polycystic ovary syndrome-related traits. *Hum Reprod* 2016; 31: 209-15.

40. Mehdizadeh A, Kalantar SM, Sheikhh MH, Aali BS, Ghane A. Association of SNP rs.2414096 CYP19 gene with polycystic ovarian syndrome in Iranian women. *Int J Reprod Bio Med* 2017; 15: 491-6.
41. De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 713696.
42. Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Industrial endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 1105-11.
43. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): Elevated serum levels of Bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 480-4.
44. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr* 2015; 104: 171-7.
45. Rutkowsk AZ, Diamant-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril* 2016; 106: 948-58.
46. Li TT, Xu LZ, Chen YH, Deng HM, Liang CY, Liu Y, et al. Effects of eight environmental endocrine disruptors on insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome: a preliminary investigation. *Nan Fang Yi Ke DaXue Xue Bao* 2011; 31: 1753-6.
47. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjödin A, Calafat AM, Dumesic D, Gonzalez L, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord* 2014; 4: 86.
48. Zhang J, Liu XF, Liu Y, Xu LZ, Zhou LL, Tang L, Zhuang J, et al. Environmental risk factors for women with polycystic ovary syndrome in China-a population-based case control study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28: 203-11.
49. Huang WJ, Liu JY, Li LN. Analysis of environmental factors and polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007; 42: 302-4.
50. Barrett ES, Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome: do endocrine disrupting chemicals play a role? *Semin Reprod Med* 2014; 32: 166-76.
51. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, Carmona-Barnosi A, Prieto-Sánchez MT, et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. *Hum Reprod* 2017; 32: 2315-23.
52. Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis* 2018; 9: 307-14.
53. Hewlett M, Chow E, Aschengrau A, Mahalingaiah S. Prenatal exposure to endocrine disruptors. A developmental etiology for polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci* 2017; 24: 19-27.
54. Moran LJ, Lombard CB, Lim S, Noakes M, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome and weight management. *Women's Health (Lond)* 2010; 6: 271-83.
55. Krystock A. Role of lifestyle and diet in the management of polycystic ovarian syndrome. In: Pal L, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. New York NY: Springer; 2014. p. 147-64.
56. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect* 2014; 3: 36-46.
57. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
58. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 569-78.
59. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin HG. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31: 452-6.



60. Zheng G, Wang L, Guo Z, Sun L, Wang L, Wang C, et al. Association of serum heavy metals and trace element concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *Biol Trace Elem Res* 2015; 167: 1-10.
61. Mhaibes SH, Taher MA, Badr AH. A Comparative study of blood levels of manganese, some macroelements and heavy metals in obese and non-obese polycystic ovary syndrome patients. *Iraqi J of Pharm Sci* 2017; 26: 85-94.
62. Taher MA, Mhaibes SH. Assessment of some trace elements in obese and non-obese polycystic ovary syndrome (PCOS). *Int J Sci Res* 2017; 6: 1333-41.
63. Sedighi S, Amir Ali Akbari S, Afrakhteh M, Esteki T, Majd HA, Mahmoodi Z. Comparison of lifestyle in women with polycystic ovary syndrome and healthy women. *Glob J Health Sci* 2015; 7: 228-34.
64. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 268-88.
65. Victor VM, Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Martinez de Marañon A, Rios-Navarro C, et al. Insulin resistance in PCOS patients enhances oxidative stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. *PLoS ONE* 2016; 11: e0151960.
66. Desai V, Prasad NR, Manohar SM, Sachan A, Narasimha SR, Bitla AR. Oxidative stress in non-obese women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 1-3.
67. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 336-40.
68. Papalou O, Victor VM, Diamanti-Kandarakis E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 2709-22.
69. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102: 1167-74.
70. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1660-6.
71. Puttabyatappa M, Cardoso RC, Padmanabhan V. Effect of maternal PCOS and PCOS-like phenotype on the offspring's health. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 5: 29-39.