



# **Polikistik Over Sendromunda Chemerinin Rolü**

## The Role of Chemerin In Polycystic Over Syndrome

**Fatmanur Hümeyra ZENGİN<sup>1</sup>, Efsun KARABUDAK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Ankara  
• humeyrazengin@hotmail.com • ORCID > 0000-0003-1586-5878

<sup>2</sup> Sanko Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep  
• efsunkarabudak@gmail.com • ORCID > 0000-0002-4210-1657

### **Makale Bilgisi / Article Information**

**Makale Türü / Article Types:** Derleme / Review

**Geliş Tarihi / Received:** 14 Haziran / June 2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 19 Şubat / February 2021

**Yıl / Year:** 2021 | **Cilt – Volume:** 6 | **Sayı – Issue:** 2 | **Sayfa / Pages:** 197-210

**Atıf/Cite as:** Zengin, F. H. ve Karabudak, E. "Polikistik Over Sendromunda Chemerinin Rolü - The Role of Chemerin In Polycystic Over Syndrome". Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi- Journal of Samsun Health Sciences, 6(2), Ağustos 2021: 197-210. <https://doi.org/10.47115/jshs.752616>

**Sorumlu Yazar:** Fatmanur Hümeyra ZENGİN

**Copyright ©** Published by Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi – Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Samsun, Turkey. All rights reserved.



## POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA CHEMERİNİN ROLÜ

### ÖZ:

Polikistik over sendromu (PKOS), androjen fazlalığının (klinik veya biyokimyasal) ve over disfonksiyonunun (oligo-ovulasyon ve / veya polikistik over morfolojisi) kombinasyonu ile tanımlanan heterojen bir hastalıktır. Polikistik over sendromunun etiolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen hiperandrojenizm, obezite (özellikle abdominal obezite), dislipidemi, kronik inflamasyon ve insülin direnci sendromun gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir. Adipoz doku, özellikle beyaz adipoz doku, cinsiyet steroidlerinin etkisi altındadır, bu etki çok yönlü ve karmaşıktır. Adipoz doku androjen fazlalığına maruz kaldığında hipertrofiye eğilimlidir ve hem adipoz doku hipertrofisi hem de hiperandrojenizm, insülin direnciyle ilişkilidir. Adipoz doku bozukluğunun neden olduğu kronik düşük dereceli inflamasyonun da PKOS'un metabolik ve üreme bozukluklarının gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Büyük oranda beyaz adipoz dokudan salgılanan chemerin, yakın zamanda yeni bir kemoatraktan protein olarak adipokin ailesine katılmıştır. Chemerinin insan adipositlerinin farklılaşmasında, inflamasyon, glukoz ve lipit metabolizmasında önemli bir rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Chemerinin, obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmesi ayrıca adipoz dokuda kemoatraktan bir madde olarak inflamatuvar rolü sayesinde PKOS gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PKOS'lu bireylerde serum chemerin konsantrasyonları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve chemerin; beden kütle indeksi (BKİ), kan lipitleri, insülin direnci ve hiperandrojenizm ile ilişkilendirilmiştir. Altta yatan mekanizmaların anlaşılması PKOS patolojisini daha iyi anlamaya ve bu sendromun yeni terapötik hedeflerini tanımlamaya yardımcı olacaktır. Bu derlemede, PKOS patofizyolojisinde chemerinin olası etkileri üzerinde durulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** PKOS; Chemerin; Adipoz doku; İnsülin direnci; İnflamasyon



## THE ROLE OF CHEMERIN IN POLYCYSTIC OVER SYNDROME

### ABSTRACT:

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a heterogeneous disease defined by a combination of androgen excess and ovarian dysfunction. Although the etiology of PCOS is not fully known, hyperandrogenism, obesity, dyslipidemia, chronic inflammation and insulin resistance have a significant impact on the development of the syndrome. Adipose tissue, especially white adipose tissue, is under the influ-

ence of sex steroids, this effect is versatile and complex. Adipose tissue is prone to hypertrophy when exposed to androgen excess, and both adipose tissue hypertrophy and hyperandrogenism are associated with insulin resistance. Chronic low-grade inflammation caused by adipose tissue disorder has also been shown to play a role in the development of metabolic and reproductive disorders of PCOS. Chemerin, recently joined the adipokine family as a new chemoattractant protein. Chemerin has been shown in studies to play an important role in differentiation of human adipocytes, inflammation, glucose and lipid metabolism. It is thought that chemerin may contribute to the development of PCOS by associating it with insulin resistance and its inflammatory role as a chemoattractant substance in adipose tissue. In recent studies, serum chemerin concentrations have been found significantly higher in PCOS patients compared to healthy individuals and chemerin has been associated with body mass index, blood lipids, insulin resistance and hyperandrogenism. Understanding the underlying mechanisms will help to better understand the pathology of PCOS and identify the new therapeutic goals of this syndrome. This review will focus on the possible effect of chemerin on the pathophysiology of PCOS.

**Keywords:** PCOS; Chemerin; Adipose tissue; Insulin resistance; Inflammation



## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %8 ile %13'ünde görülen bir sendromdur (Bozdağ ve ark., 2016). Polikistik over sendromunun etiolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen steroidojenez (üreme hormonları gibi steroid hormonlarının üretilmesi) ve gonadotropin (üreme hormonu üretimini kontrol eden hormonların etkisi) hormonlarının etkili olduğu bilinmektedir (Lim ve ark., 2019a). Polikistik over sendromu, menstrüel düzensizlik, infertilite, hirsutizm ve akneye neden olabilen hiperandroizm, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet (Jacewicz-Świącka & Kowalska; Kakoly ve ark., 2018) (T2DM), inflamasyon (Aydoğdu ve ark., 2015), kardiyovasküler (Zhao ve ark., 2016) (KVH) ve psikolojik (Brutocao ve ark., 2018) hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Lim ve ark., 2019a; Lim ve ark., 2019b). Obezite, PKOS'lularda oldukça yaygındır ve PKOS'un klinik, biyokimyasal ve metabolik özelliklerinin gelişiminde rol oynayan önemli parametrelerden bir tanesidir (Lim ve ark., 2019a). Obezitenin kadın doğurganlığı üzerinde; bozulmuş yumurtlama, düzensiz adet döngüsü, yüksek abortus ve düşük gebelik oranları gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır (Chen ve ark., 2013). Abdominal obezitenin neden olduğu kronik düşük dereceli inflamasyonun (Hauer, 2005) insülin direncinin gelişiminde önemli bir mekanizmaya sahip olduğu, insülin direncini indüklediği ve doğurganlık üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu

gösterilmiştir (Chen ve ark., 2013; Mu, Li, Lai, Zhao & Qiao). Bununla birlikte; artan testosteron seviyelerinin abdominal obeziteyi ve inflamasyonu daha da artırdığı bilinmektedir (Glintborg & Andersen, 2010; Ibáñez, Jaramillo, Ferrer & de Zegher, 2005; ).

Adipoz dokuya ilgi leptin hormonunun 1990'ların ortalarında keşfi ile canlanmıştır. Leptinin keşfinden sonra adipoz dokunun sadece ana enerji rezervuarı değil, aynı zamanda önemli bir endokrin organ olduğu anlaşılmıştır (Raucci ve ark., 2013). Adipoz dokunun adipokinler, sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörleri üretip salgılayarak üreme, immün yanıt, glukoz ve lipit metabolizması gibi birçok fizyolojik işlemin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır (Booth, Magnuson, Fouts & Foster, 2016; Shi, Fan, Su & Yang, 2019). Anormal adipokin seviyelerinin insülin direncinin gelişmesi ve obezite ile ilişkili KVH riskinin artmasıyla güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmektedir (Bódis & Roden, 2018). Patojenik rolleri tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, çeşitli inflamatuvar koşullarda değişmiş adipokin seviyeleri gözlenmiştir (Chen ve ark., 2013; Raucci ve ark., 2013). Adipokinlerin metabolizma ve inflamatuvar süreç üzerindeki bu etkileri göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, adipoz doku disfonksiyonunun neden olduğu adipokinlerin anormal salgılanmasının fertilitite düzenlenmesinde ve PKOS patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Estienne ve ark., 2019; Spritzer, Lecke, Satler & Morsch, 2015). Son zamanlarda, yeni keşfedilen özellikle beyaz adipoz dokudan salgılanan bir adipokin olan chemerinin kadın üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkileri oldukça dikkat çekmektedir (Wang ve ark., 2019). Bu derlemede PKOS patofizyolojisinde chemerinin olası etkisi üzerinde durulacaktır.

## POLİKİSTİK OVER SENDROMU

### Tanımlı ve Tarihiçesi

Kadınlarda en sık görülen metabolik ve endokrin bozukluk olan PKOS, androjen fazlalığının (hirsutizm ve / veya hiperandrojenemi) ve over disfonksiyonunun (oligo-ovulasyon ve / veya polikistik over morfolojisi) kombinasyonu ile tanımlanan heterojen bir hastalıktır (Escobar-Morreale, 2018; Wang ve ark., 2018;). İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal (Stein & Leventhal, 1935) tarafından; hirsutizm, amenore, kronik anovülasyon, infertilite, obezite ve polikistik over (PKO) kombinasyonu olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda PKOS tanımını standartlaştırmak için üç önemli girişimde bulunulmuştur. İlk olarak 1990'da Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tanı için hem klinik / biyokimyasal hiperandrojenizmin hem de kronik anovülasyonu içeren tanı kriterleri oluşturmuştur (Zawadzki & Dunaif, 1992). Bunu takiben, 2003 yılında yapılan Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

(ASRM) tarafından desteklenen PKOS çalıştayında, oligo-anovülasyon, klinik / biyokimyasal hiperandrojenizm ve PKO ultrasonografi görünümü kriterlerinden en az ikisinin zorunlu olduğu tanı kriterleri geliştirilmiş ve Rotterdam kriterleri olarak adlandırılmıştır (The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Androjen Fazlalığı ve PKOS (AE-PCOS) Derneği 2006 yılında, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin tanı için başlıca kriter olduğunu, ancak oligo-anovülasyon veya PKO şeklinde ovulatuvar disfonksiyonun da gerekli olduğunu açıklamıştır (Azziz ve ark., 2006). PKOS sınıflandırması da en yaygın kullanılan Rotterdam kriterleridir ve şu anda birçok sağlık otoritesi tarafından desteklenmektedir (Escobar-Morreale, 2018).

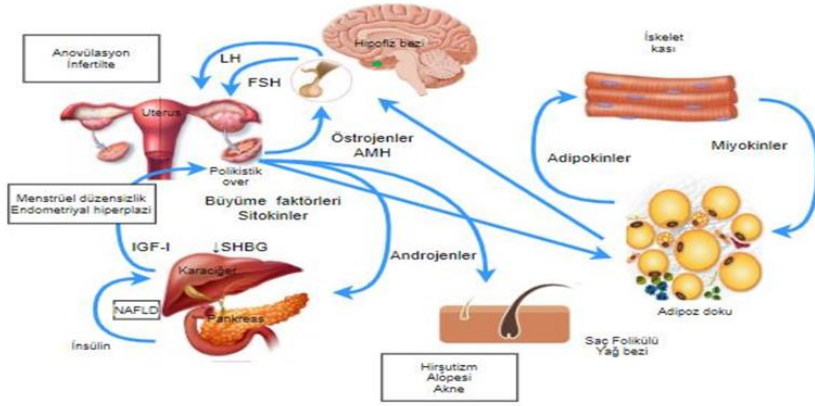
### Prevalansı

Dünya genelinde yapılan geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre PKOS prevalansı farklı kuruluşların tanı kriterleri göz önüne alındığında; NIH kriterlerine göre %7, Rotterdam kriterlerine göre %12 ve AE-PCOS kriterlerine göre %10 olarak bildirilmiştir (Skiba, Islam, Bell & Davis, 2018). Türkiye’de gerçekleştirilen PKOS prevalansının belirlendiği ilk çalışmanın sonuçlarına göre PKOS prevalansı ise; NIH, AE-PCOS ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla %6.1, %15.3 ve %19.9 olarak bulunmuştur (Yildiz, Bozdog, Yapici, Esinler & Yarali, 2012).

### Patogenezi

Polikistik over sendromunun patogenezi henüz iyi bilinmemekle birlikte, sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış kompleks bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir (Şekil 1) (Rocha ve ark., 2019). Sendromun gelişiminde hiperandrojenizm, obezite (özellikle abdominal obezite), dislipidemi, kronik inflamasyon ve insülin direncinin birlikte hareket ettiği öne sürülmektedir (Blagojević ve ark., 2018; Glintborg ve ark., 2010). Polikistik over sendromunda obezitenin metabolik bozukluklar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir meta-analizde; PKOS’lu normal vücut ağırlığındaki ergenlerle obez PKOS’lular karşılaştırıldığında, obez PKOS’lularda cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol anlamlı derecede daha düşük ve trigliserit, leptin, açlık insülini, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve serbest testosteron seviyeleri de anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Polikistik over sendromu olmayan obez ergenlere göre, obez PKOS’lularda açlık insülini, LDL kolesterol, serbest testosteron düzeyleri anlamlı derecede daha yüksektir. Bu sonuçlar ergen PKOS’lu bireylerde obezitenin metabolik bozuklukları kötüleştirdiğini göstermektedir (Li ve ark., 2017). Obezite ve insülinin PKOS patogenezindeki rolünün; luteinize edici hormon (LH) ile teka hücresinden androjen üretimini uyarmak ve hepatik SHBG ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı

protein-I (IGFBP-I) üretimini inhibe ederek androjen üretimini arttırmak olduğu bildirilmiştir (Douglas ve ark., 2006; Glintborg ve ark., 2010). PKOS'un patogenezinin daha iyi anlaşılması tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından da önemlidir (Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, 2018).



Şekil 1. Polikistik over sendromunun patogenezi (Rocha ve ark., 2019)

Ana klinik bulgular dikkörtgen kutularda gösterilmiştir. Overler tarafından devamlı östrojen üretildiğinde, androjenler dermatolojik semptomlardan sorumludur ve progesteron muhalefeti olmayan subkutan yağ menstrüel düzensizliği neden olur ve endometriyal hiperplazi riskini artırır. Adipokinler ve miyokinler, sendromla ilişkili metabolik değişikliklerde de rol oynayabilir. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi, anovülasyonu sürdüren ve metabolik komplikasyonlara yol açan merkezi mekanizmalardır. AMH: anti-Müllerian hormonu, FSH: folikül uyarıcı hormon, IGF-I: insülin benzeri büyüme faktörü I, LH: luteinizan hormon, NAFLD, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globulin.

## POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE ADİPOZ DOKU İLİŞKİSİ

Adipoz doku, özellikle beyaz adipoz doku, cinsiyet steroidlerinin etkisi altındadır. Newell-Fugate'in (Newell-Fugate, 2017) yaptığı çalışmada; dihidrotestosteronun mezenkimal kök hücrelerinden e farklılaşmasını inhibe ettiği ve beyaz adipoz dokunun östrojen reseptörleri ekspresyonu ile birlikte lipolizi uyardığını rapor etmişlerdir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada da östrojen reseptörlerinin nakavt edilmesi beyaz adiposit hipertrofisi ve hiperplazi ile sonuçlanmış ve bu duru-

ma hem erkek hem de kadın cinsiyetinde insülin direnci ve glukoz intoleransı eşlik etmiştir (Cooke, Heine, Taylor & Lubahn, 2001). Her ne kadar beyaz adipoz doku dağılımında cinsiyet farklılıkları iyi belirlenmiş olsa da, erkeklerde ve kadınlarda beyaz adipoz doku adiposit fonksiyonunu etkileyen mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Beyaz adipoz doku fonksiyonunda cinsiyet steroidlerinin rolü karmaşıktır (Mathew, Castracane, Mantzoros & 2018). Menopoz, hipogonadizm ve PKOS'un adipoz doku üzerindeki farklı etkileri, cinsiyet steroidlerinin beyaz adipoz doku metabolizmasının modülasyonunda oynadığı önemli rolü vurgulamaktadır, ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar iyi belirlenmemiştir (Newell-Fugate, 2017). Hem endojen hem de ekzojen kaynaklardan gelen androjenler, kadınlarda vücut kompozisyonu üzerinde çeşitli etkiler göstermektedir. Cinsiyet steroidleri ve adipoz doku arasındaki etkileşim tek yönlü değildir ve adipoz doku da cinsiyet steroid hormonları üzerinde etkili olmaktadır. Adipoz dokuda periferik cinsiyet steroid regülasyonu ve metabolizması tanımlanmıştır (Mathew ve ark., 2018). PKOS'lu kadınlarda abdominal adipoz doku, artmış katekolamine bağlı lipoliz ile ilişkili ve muhtemelen adipoz protein kinaz hormonuna duyarlı lipazın değişen stokiyometrik özelliklerine bağlı spesifik fonksiyonel düzensizlikler gösterebilmektedir (Spritzer ve ark., 2018). Adipositler, PKOS gibi dolaşımdaki yüksek androjen konsantrasyonları ile ilişkili hastalıklarda görüldüğü gibi androjen fazlalığına maruz kaldıklarında, hipertrofiye eğilimlidirler ve hem adipoz doku hipertrofisi hem de hiperandrojenizm, insülin direnciyle ilişkilidir. Adipoz doku bozukluğunun neden olduğu kronik düşük dereceli inflamasyonun da PKOS'un metabolik ve üreme bozukluklarının gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Glintborg ve ark., 2010; Spritzer ve ark., 2018). Cinsiyet steroidlerinin beyaz adipoz doku üzerindeki etkilerini tam olarak anlamadan PKOS gibi obezite ile ilişkili hastalıkların kontrolü için yeni tedavilerin geliştirilmesi zor olmaya devam etmektedir (Newell-Fugate, 2017).

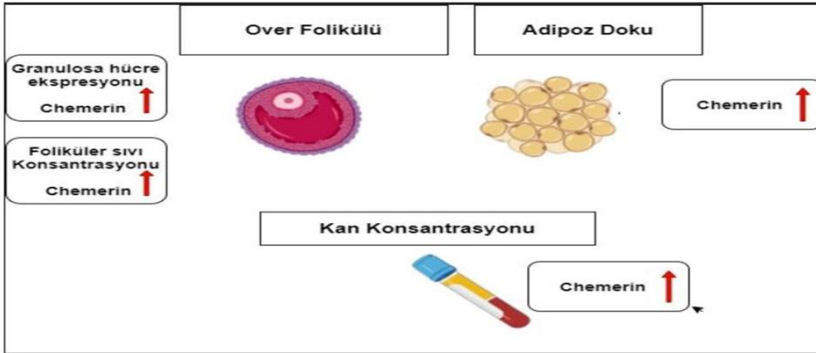
## CHEMERİN

Beyaz adipoz dokudan salgılanan chemerin, yakın zamanda yeni bir kemoatraktan protein olarak adipokin ailesine katılmıştır (Fatima, Rehman, Baig & Khan, 2014). Retinoik asit reseptörü yanıtlayıcı protein 2 (RAR-RES2) ve tazaroten kaynaklı gen 2 proteini (TIG2) olarak da bilinen chemerin ilk olarak psoriatik deri lezyonlarından izole edilmiştir (Nagpal ve ark., 1997). Kemoatraktan bir protein olarak tanınmış chemerin, bu işlevini ChemR23 olarak da bilinen G protein-bağlı reseptör kemokin benzeri reseptör 1 (CMKLR1) aracılığıyla gerçekleşmektedir (Wittamer ve ark., 2003). Serum chemerin biyolojik olarak inaktiftir. Farklı proteazlar, chemerin C-terminal prosesinde yer alarak farklı aktiviteler gösteren çeşitli izoformlar üretmektedir (Buechler, Feder, Haberl & Aslanidis, 2019). Chemerin sadece adipoz doku ile değil, aynı zamanda karaciğer ve kas gibi metabolik yollarla ilişkili organlarla da etkileşime girmektedir (Schultz & Beck-Sicking, 2013).

Son yıllardaki veriler chemerinin insan adipositlerinin farklılaşmasında, inflamasyon, glukoz ve lipit metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Bozoğlu ve ark.,2007; Huang ve ark., 2019; Goralski ve ark.,2007). İnflamatuvar hastalıklar, obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda chemerin konsantrasyonlarının yükseldiği rapor edilmiştir (Doğan, Ballı, Dede, Sertoğlu & Tazegül, 2016; Niklowitz, Rothermel, Lass, Barth & Reinehr, 2018; Reverchon ve ark., 2012; Zylla ve ark., 2017).

## POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA CHERERİNİN ROLÜ

Son yıllarda, doğurganlık ve üreme alanında adipokinlerin rolleri üzerine ilgi giderek artmaktadır. Chemerinin; PKOS ile ortak özellikleri olan adipozite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmesi ayrıca adipoz dokuda kemoatraktan bir madde olarak inflamatuvar rolü sayesinde PKOS'un gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Kort, Kostolias, Sullivan & Lobo, 2015). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu bireylerin serum chemerin konsantrasyonları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 2) (Guzel ve ark., 2014; Tan ve ark., 2009). Foda ve ark. (Foda, Foda, El-Negeri & El-Said, 2019) yaptıkları çalışmada obez PKOS'lu bireylerin normal vücut ağırlığındaki PKOS'lu bireylere kıyasla serum chemerin konsantrasyonunun anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Serum chemerin konsantrasyonunun; açlık glukozu, insülin ve Homeostatik model değerlendirmesi- İnsülin Direnci (HOMA-IR) ile de anlamlı derecede korele olduğunu tespit etmişlerdir. Üç aylık metformin tedavisinden sonra da PKOS'lu bireylerde serum chemerin, insülin konsantrasyonları ve HOMA-IR, tedavi öncesi seviyelere kıyasla önemli ölçüde düşmüştür (Foda ve ark.,2009).



Şekil 2. Polikistik over sendromlu bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla over, kan konsantrasyonu ve adipoz doku chemerin durumu (Estienne ve ark., 2019)



Rotterdam kriterlerine göre üç tanısal unsurdan biri olan PKO morfolojisi, folikül büyümesinin durması, kronik anovülasyon ve minimal granülosa hücresi proliferasyonundan kaynaklanmaktadır (Azziz, 2018). PKOS'lu hastalarda polikistik over görülme sıklığının %17–33 olduğu tahmin edilmektedir. Foliküler gelişim ve olgunlaşma; endokrin faktörler ve granülosa hücre katmanının farklılaşması ile sıkı sıkıya ilişkilidir (Huang ve ark., 2015). Son zamanlarda, chemerinin insan ve hayvan overlerinde (granülosa hücreler, theca hücreler ve oositler) ekspre edildiği bildirilmektedir (Huang ve ark., 2019; Reverchon ve ark., 2012; Reverchon, Bertoldo, Rame, Froment & Dupont, 2014; Wittamer ve ark., 2003). PKOS'lu bireylerde chemerin ile insülin direnci ve PKO morfolojisi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre serum chemerin konsantrasyonunda artış gösterilmiş ve yüksek serum chemerin düzeyine sahip olan PKOS'lu kadınlarda, adipoziteden bağımsız olarak overvolume fazlalığı riski daha yüksek bulunmuştur (Huang ve ark., 2015). Makrofajlar inflamasyonda anahtar rol oynar ve M1 (inflamatuvar) ve M2 (anti-inflamatuvar) makrofajlar arasındaki denge fizyolojik/patolojik sonuçları belirlemektedir (Shapouri-Moghaddam, 2018). Lima ve ark. (Lima ve ark., 2018) yaptığı bir çalışmada insan foliküler sıvısındaki chemerin seviyeleri BKİ'si zayıf PKOS hastalarında aynı BKİ grubundaki kontrollere göre daha yüksek bulurken, artmış M1 (inflamatuvar):M2 (anti inflamatuvar) oranı ile de ilişkili olduğunu görmüştür. Elde edilen sonuçlar, PKOS'ta hiperandrojeneminin CMKLR1 + monosit alımını teşvik eden ve overlerin immünolojik görevini düzensizleştiren chemerin ekspresyonunu arttırdığını desteklemektedir (Lima ve ark., 2018). Wang ve ark. (Wang ve ark., 2019) yaptıkları çalışmada ise; PKOS'lu bireylerde foliküler sıvıda ve granülosa hücrelerinde serum chemerin konsantrasyonları ve reseptörlerinin mRNA ekspresyonu PKOS'lu olmayan bireylerden daha yüksek bulmuştur. Bununla birlikte, foliküler sıvıdaki chemerin konsantrasyonunun foliküler sıvıda total testosteron ve LH ile pozitif olarak korele olduğunu saptamışlardır. Foliküler sıvıda daha yüksek chemerin konsantrasyonları olan kadınların anlamlı derecede daha az oosit ve düşük kaliteli embriyo oranlarına sahip olduklarını da göstermişler ve bu durum chemerinin PKOS kaynaklı folikülojenez bozulmasında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (Wang ve ark., 2019). Bir başka çalışmada da granülosa hücrelerinde; chemerinin folikül uyarıcı hormon (FSH) veya insülin benzeri büyüme faktörü-1 ile indüklenmiş steroidogenez üzerindeki inhibitör etkisi bildirilmiştir (Kim ve ark., 2013). Bununla birlikte, gonadotropin ve FSH'ın granülosa hücrelerinde chemerin ekspresyonu ile azaldığı gösterilmiştir (Wang, Leader & Tsang, 2013). Güvenç ve ark. (Guvenc, Var, Goker & Kuscu, 2016) yaptıkları bir çalışmada; obez PKOS hastalarında normal vücut ağırlığındaki PKOS hastalarına göre; serum total kolesterol, dehidroepiandrosteron sülfat ve serbest androjen indeksini (FAI) anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol ve SHBG, anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca, PKOS grubunda chemerin ve BKİ, trigliserit, insülin, HOMA-IR ile FAI arasında pozitif korelasyon bulunmuştur

(Güvenç ve ark., 2016). Bu verilerin tümü, chemerinin üreme ve metabolik fonksiyonları bağlayan önemli bir hormon olabileceğini düşündürmektedir.

## SONUÇ

Adipoz dokunun sadece vücudun ana enerji deposu olmadığını anlaşılması adipokinlere ilgiyi giderek arttırmaktadır. Dolaşımdaki adipokin seviyelerinin artan adipozite ile değiştiği ve bu nedenle obezite ile ilişkili görülen metabolik bozukluklardaki değişikliklere katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Chemerin obezite, inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilen yeni bir adipokindir. Chemerin metabolizma ve inflamatuvar süreç üzerindeki etkisine bakıldığında PKOS hastalarındaki yüksek chemerin seviyeleri; chemerin hem üreme hem metabolik bozukluklarla karakterize PKOS gibi hastalıkların patolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmalar PKOS'un chemerin seviyelerini karşılıklı olarak etkilediğini göstermektedir. Altta yatan mekanizmaların anlaşılması PKOS patolojisini daha iyi anlamaya ve bu sendromun yeni terapötik hedeflerini tanımlamaya yardımcı olacaktır. Dolayısıyla, chemerinin PKOS üzerindeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## YAZAR KATKISI

1. Fikir/Kavram: Fatmanur Hümeýra Zengin, Efsun Karabudak 2. Tasarım: Fatmanur Hümeýra Zengin, Efsun Karabudak 3. Veri Toplama ve/veya İşleme: Fatmanur Hümeýra Zengin 4. Analiz ve/veya Yorum: Efsun Karabudak 5. Literatür Taraması: Fatmanur Hümeýra Zengin 6. Makale Yazımı: Fatmanur Hümeýra Zengin, Efsun Karabudak 7. Eleştirel İnceleme: Efsun Karabudak

## FİNANSAL KAYNAK

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, her-hangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## KAYNAKLAR

- Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. (2018). Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Miki Matbaacılık San. Ltd. Şti. Ankara. Erişim adresi: [http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20180517113623-2018-0517tbl\\_gruplar113620.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180517113623-2018-0517tbl_gruplar113620.pdf) Erişim tarihi: 10.03.2020.
- Aydoğdu, A., Haymana, C., Tapan, S., Taşlıpınar, A., Yazıcı, M., Başaran, Y., Dinc, M., Sönmez, A., Azal, Ö. (2015). Polikistik over sendromu olgularında artmış visseral adipozite indeksi; inflamasyon, insülin direnci ve hiperandrojenite arasındaki ilişki. *Gülhane Tıp Derg*, 57(2), 107-110.
- Azziz, R. (2018). Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*, 132(2), 321-336. doi:10.1097/AOG.0000000000002698
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F., Futterweit, W, ve diğ. (2006). Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4237-4245.
- Blagojević, I.P., Ignjatović, S., Macut, D., Kotur-Stevuljević, J., Božić-Antić, I., Vekić, J. ve diğ. (2018). Evaluation of a Summary Score for Dyslipidemia, Oxidative Stress and Inflammation (the Doi Score) in Women with Polycystic Ovary Syndrome and its Relationship with Obesity. *J Med Biochem*, 37(4), 476-485. doi:10.2478/jomb-2018-00
- Bódis, K., Roden, M. (2018). Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *Eur J Clin Invest*, 48(11), e13017. doi:10.1111/eci.13017
- Bongrani, A., Mellouk, N., Rame, C., Cornuau, M., Guérif, F., Froment, P. ve diğ. (2019). Ovarian Expression of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome: A Role for Chemerin, Omentin, and Apelin in Follicular Growth Arrest and Ovulatory Dysfunction?. *Int J Mol Sci*, 20(15), E3778. doi: 10.3390/ijms20153778.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., Foster, M.T. (2016). Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 26(1), 25-42. doi:10.1515/hmbci-2015-0073
- Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G. ve diğ. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687-4694. doi:10.1210/en.2007-0175
- Bozdog, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E., Yildiz, B.O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 31(12), 2841-55.
- Brutocao, C., Zaiem, F., Alsawas, M., Morrow, A.S., Murad, M.H., Javed, A. (2018). Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 62(2), 318-325. doi: 10.1007/s12020-018-1692-3
- Buechler, C., Feder, S., Haberl, E.M., Aslanidis, C. (2019). Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *Int J Mol Sci*, 20(5), 1128. doi:10.3390/ijms20051128
- Chen, X., Jia, X., Qiao, J., Guan, Y., Kang, J. (2013). Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol*, 50(2), R21-R37. doi:10.1530/JME-12-0247.
- Cooke, P.S., Heine, P.A., Taylor, J.A., Lubahn, D.B. (2001). The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*, 178(1-2), 147-154. doi:10.1016/s0303-7207(01)00414-2
- Doğan, Ş.B., Ballı, U., Dede, F.Ö., Sertoğlu, E., Tazegül, K. (2016). Chemerin as a Novel Cerebrospinal Fluid Marker of Patients With Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Periodontol*, 87(8), 923-933. doi:10.1902/jop.2016.150657

- Douglas, C.C., Gower, B.A., Darnell, B.E., Ovalle, F., Oster, R.A., Azziz, R. (2006). Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 85(3), 679-88.
- Escobar-Morreale, H.F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 14(5), 270-284. doi:10.1038/nrendo.2018.24
- Estienne, A., Bongrani, A., Reverchon, M., Ramé, C., Ducluzeau, P.H., Froment, P. ve diğ. (2019). Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci*, 20(18), E4431. doi: 10.3390/ijms20184431.
- Fatima, S.S., Rehman, R., Baig, M., Khan, T.A. (2014). New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides*, 62, 15-20. doi:10.1016/j.peptides.2014.09.019
- Foda, A.A., Foda, E.A., El-Negeri, M.A., El-Said, Z.H. (2019). Serum chemerin levels in Polycystic Ovary Syndrome after metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr*, 13(2), 1309-1315. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.050
- Goralski, K.B., McCarthy, T.C., Hanniman, E.A., Zabel, B.A., Butcher, E.C., Parlee, S.D. ve diğ. (2007). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*, 282(38), 28175-88.
- Guvenc, Y., Var, A., Goker, A., Kuscü, N.K. (2016). Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res*, 44(4), 796-805. doi:10.1177/0300060516645421.
- Guzel, E.C., Celik, C., Abali, R., Kucukyalcin, V., Celik, E., Guzel, M. ve diğ. (2014). Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 30(6), 419-422. doi:10.3109/09513590.2014.888412
- Huang, R., Yue, J., Sun, Y., Zheng, J., Tao, T., Li, S. ve diğ. (2015). Increased serum chemerin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship between insulin resistance and ovarian volume. *Clin Chim Acta*, 450, 366-9. doi: 10.1016/j.cca.2015.09.015
- Hauner, H. (2005). Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc*, 64(2), 163-169. doi:10.1079/pns2005428.
- Huang, X., Fu, C., Liu, W., Liang, Y., Li, P., Liu, Z. ve diğ. (2019). Chemerin-induced angiogenesis and adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes is mediated by lncRNA Meg3 through regulating Dickkopf-3 by sponging miR-217. *Toxicol Appl Pharmacol*, 385, 114815. doi:10.1016/j.taap.2019.114815
- Ibáñez, L., Jaramillo, A.M., Ferrer, A., de Zegher, F. (2005). High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod*, 20(9), 2457-2462. doi:10.1093/humrep/dei072
- Jacewicz-Świąćka, M., Kowalska, I. (2018). Polycystic ovary syndrome and the risk of cardiometabolic complications in longitudinal studies. *Diabetes Metab Res Rev*, 34(8), e3054. doi: 10.1002/dmrr.3054.
- Kakoly, N.S., Khomami, M.B., Joham, A.E., Cooray, S.D., Misso, M.L., Norman, R.J., Harrison, C.L., Ranasingha, S., Teede, H.J., Moran, L.J. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*, 24(4), 455-467. doi: 10.1093/humupd/dmy007.
- Kim, J.Y., Xue, K., Cao, M., Wang, Q., Liu, J.Y., Leader, A. ve diğ. (2013). Chemerin suppresses ovarian follicular development and its potential involvement in follicular arrest in rats treated chronically with dihydrotestosterone. *Endocrinology*, 154(8), 2912-2923. doi:10.1210/en.2013-1001.

- Kort, D.H., Kostolias, A., Sullivan, C., Lobo, R.A. (2015). Chemerin as a marker of body fat and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 31(2), 152-155. doi:10.3109/09513590.2014.968547
- Li, L., Feng, Q., Ye, M., He, Y., Yao, A., Shi, K. (2017). Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*, 37(8), 1036-1047. doi:10.1080/01443615.2017.1318840
- Lim, S.S., Hutchison, S.K., Van, Ryswyk E., Norman, R.J., Teede, H.J., Moran, L.J. (2019). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD007506. doi: 10.1002/14651858.CD007506.pub4a
- Lim, S.S., Kakoly, N.S., Tan, J.W.J., Fitzgerald, G., Bahri, Khomami, M., Joham, A.E. ve diğ. (2019). Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*, 20(2), 339-352. doi: 10.1111/obr.12762b
- Lima, P.D.A., Nivet, A.L., Wang, Q., Chen, Y.A., Leader, A. ve diğ. (2018). Polycystic ovary syndrome: possible involvement of androgen-induced, chemerin-mediated ovarian recruitment of monocytes/macrophages. *Biol Reprod*, 99(4), 838-852. doi: 10.1093/biolre/i0y096
- Mathew, H., Castracane, V.D., Mantzoros, C. (2018). Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*, 86, 18-32. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.006
- Mu, L., Li, R., Lai, Y., Zhao, Y., Qiao, J. (2019). Adipose insulin resistance is associated with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, (5), 541-548. doi: 10.1007/s40618-018-0949-2ü
- Naggal, S., Patel, S., Jacobe, H., DiSepio, D., Ghosn, C., Malhotra, M. ve diğ. (1997). Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol*, 109(1), 91-95. doi:10.1111/1523-1747.ep12276660
- Newell-Fugate, A.E. (2017). The role of sex steroids in white adipose tissue adipocyte function. *Reproduction*, 153(4), R133-R149. doi:10.1530/REP-16-0417
- Niklowitz, P., Rothermel, J., Lass, N., Barth, A., Reinehr, T. (2018). Link between chemerin, central obesity, and arameters of the Metabolic Syndrome: findings from a longitudinal study in obese children participating in a lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond)*, 42(10), 1743-1752. doi:10.1038/s41366-018-0157-3).
- Raucci, R., Rusolo, F., Sharma, A., Colonna, G., Castello, G., Costantini, S. (2013). Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*, 61(1), 1-14. doi: 10.1016/j.cyto.2012.08.036.
- Reverchon, M., Cornuau, M., Rame, C., Guerif, F., Royère, D., Dupont, J. (2012). Chemerin inhibits IGF-1- induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Hum Reprod (Oxford, England)*, 27, 1790-1800
- Reverchon, M., Bertoldo, M.J., Rame, C., Froment, P., Dupont, J. (2014). CHEMERIN (RARRES2) decreases in vitro granulosa cell steroidogenesis and blocks oocyte meiotic progression in bovine species. *Biol Reprod*, 90(5), 102. doi:10.1095/biolreprod.113.117044
- Rocha, A.L., Oliveira, F.R., Azevedo, R.C. ve diğ. (2019). Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res*, 8, F1000 Faculty Rev-565. doi:10.12688/f1000research.15318.1
- Schultz, S., Beck-Sickingler, A.G. (2013). Chemerin and vaspin: possible targets to treat obesity? *ChemMedChem*, 8(4), 549-559. doi:10.1002/cmdc.201200448
- Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., Taghadosi, M., Esmaili, S.A., Mardani, F. ve diğ. (2018). Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*, 233(9), 6425-6440. doi:10.1002/jcp.26429

- Shi, J., Fan, J., Su, Q., Yang, Z. (2019). Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 703. doi:10.3389/fendo.2019.00703
- Skiba, M.A., Islam, R.M., Bell, R.J., Davis, S.R. (2018). Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 24(6), 694-709. doi: 10.1093/humupd/dmy022.
- Spritzer, P.M., Lecke, S.B., Sattler, F., Morsch, D.M. (2015). Adipose Tissue Dysfunction, Adipokines, and Low-Grade Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome. *Reproduction*, 149, R219-R227
- Stein, I.F., Leventhal, M.L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 29, 181-91.
- Tan, B.K., Chen, J., Farhatullah, S., Adya, R., Kaur, J., Heutling, D. ve diğ. (2009). Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes*, 58(9), 1971-1977. doi:10.2337/db08-1528
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome: The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility & Sterility*, 81(1), 19-25.
- Wang, F.F., Pan, J.X., Wu, Y., Zhu, Y.H., Hardiman, P.J., Qu, F. (2018). American, European, and Chinese practice guidelines or consensuses of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*, 19(5), 354-363. doi: 10.1631/jzus.B1700074.
- Wang, Q., Leader, A., Tsang, B.K. (2013). Inhibitory roles of prohibitin and chemerin in FSH-induced rat granulosa cell steroidogenesis. *Endocrinology*, 154(2), 956-967. doi:10.1210/en.2012-1836
- Wang, Y., Huang, R., Li, X., Zhu, Q., Liao, Y., Tao, T. ve diğ. (2019). High concentration of chemerin caused by ovarian hyperandrogenism may lead to poor IVF outcome in polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*, 35(12), 1072-1077. doi: 10.1080/09513590.2019.1622087.
- Wittamer, V., Franssen, J.D., Vulcano, M., Mirjolet, J.F., Le Poul, E., Migeotte, I. ve diğ. (2003). Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*, 198(7), 977-985. doi:10.1084/jem.20030382
- Yildiz, B.O., Bozdog, G., Yapici, Z., Esinler, I., Yarali, H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 27, 3067-3073.
- Zawadzki, J.K., Dunaif, A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 377-384.
- Zhao, L., Zhu, Z., Lou, H., Zhu, G., Huang, W., Zhang, S. ve diğ. (2016). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*, 7(23), 33715-33721. doi:10.18632/oncotarget.9553
- Zylla, S., Pietzner, M., Kühn, J.P., Völzke, H., Dörr, M., Nauck, M. ve diğ. (2017). Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters-results of a population-based study. *Obesity (Silver Spring)*, 25(2), 468-475. doi:10.1002/oby.21735
- Yaran, Cafer Sadık. *Kötülük ve Theodise*. Ankara: Vadi Yayınları, 1997.

