



Nevzat GÖZEL^{1, a}
Ali GÜLER^{1, b}
Erkan ÇAKMAK^{1, c}
Emine KAÇAR^{2, d}
Asude AKSOY^{3, e}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri
Üniversitesi,
Elazığ Fethi Sekin Şehir
Hastanesi,
Onkoloji Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-7326-6860
^b ORCID: 0000-0001-6518-8911
^c ORCID: 0000-0002-0442-0630
^d ORCID: 0000-0002-1585-7248
^e ORCID: 0000-0002-5609-9658

Geliş Tarihi : 13.10.2023
Kabul Tarihi : 23.01.2024

Yazışma Adresi Correspondence

Erkan ÇAKMAK
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

drerkan_23@hotmail.com

Jinekolojik Kanselerde (Endometriyum, Over, Servik ve Vulva) Yeni Serum Adipokin Düzeylerinin İncelenmesi *

Amaç: Jinekolojik kanserler başlıca endometriyum, over, serviks ve vulva kanserlerinden oluşmaktadır. Yeni serum adipokinlerinden asprosin, speksin, metrn ve kisspeptin düzeyleri tümör varlığında değişiklik gösterebilmektedir. Bu çalışmada serum adipokin düzeyleri ile jinekolojik maligniteler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma öncesi bir üniversitesi hastanesinin girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan etik onayı alındı. Jinekolojik kanser tanısı almış toplam 38 kişiden oluşan hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 38 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Tüm katılımcıların boy, kilo ve Body Mass İndeks (BMI) verileri kayıt altına alındı. Kan örneklerinden Karsinoembriyjenik Antijen (CEA) ve Kanser Antigen 125 (CA-125) ölçümleri yapıldı. Yine kan örneklerinden speksin, asprosin, metrn ve ksipeptin düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 24'de (%63.2) over kanseri, 11'de (%28.9) endometriyum kanseri, 2' sinde (%5.3) serviks kanseri ve bir hastada ise (%2.6) vulva kanseri mevcuttu. Yaş ortalamaları hasta grubunda 57.1±15.6, kontrol grubunda ise 52.5±13.1 idi (p=0.162). Gruplar arasında boy (p=0.785), kilo (p=0.433) ve BMI (p=0.383) açısından anlamlı farklılık görülmedi. Hasta grubunda bulunanların CEA (p=0.045) ve CA - 125 (p<0.001) düzeyleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Hasta grubunda serum kisspeptin (p<0.001), metrn (p<0.001) ve asprosin (p<0.001) düzeyleri kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Gruplar arasında spekin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.308).

Sonuç: Jinekolojik malignitelerde serum adipokin düzeyleri değişiklik göstermektedir. Serum asprosin, kispeptin ve metrn düzeyleri jinekolojik kanserlerde daha düşük bulundu fakat speksin düzeylerinde değişiklik tespit edilmedi.

Anahtar kelimeler: Jinekolojik malignite, speksin, metrn, asprosin, kispeptin

Investigation of New Serum Adipokine Levels in Gynecological Cancers (Endometrium, Over, Cervix, Vulva)

Objective: This study aimed to investigate the relationship between serum adipokine levels and gynecological malignancies.

Materials and Methods: Ethical approval was received for the study from the non-interventional studies ethics committee of a university hospital. Two groups of 38 patients, each histopathologically diagnosed with gynecological malignancy, and 38 healthy volunteers were formed. Height, weight, Body Mass Index (BMI), tumor markers Carcinoembryonic antigen (CEA) and Cancer antigen 125 (CA-125) were measured for all groups. In addition, serum adipokine speksin, sprosin, metrn and kisspeptin levels from blood samples were studied by ELISA method. The results were compared statistically.

Results: Of the patients included in the study, 63.2% had ovarian cancer, 28.9% had endometrial cancer, 5.3% had cervical cancer, and 2.6% had vulvar cancer. The average age of those in the patient group was 57.1±15.6 and that of those in the control group was 52.5±13.1 (p=0.162). There were no significant differences between the groups in terms of height (p=0.785), weight (p=0.433) and BMI (p=0.383). CEA (p=0.045) and CA -125 (p<0.001) values of the patient group were significantly higher than the control group. Kisspeptin (p<0.001), metrn (p<0.001) and asprosin (p<0.001) values of the patient group were significantly lower than the control group. There was no significant difference between the groups in terms of spekin molecule (p=0.308).

Conclusions: Serum adipokine levels vary in gynecological malignancies. While serum asprosin, kisspeptin and metrn levels are lower in gynecological malignancies, there is no change in spekin levels.

Key Words: Gynecological cancer, spekin, metrn, asprosin, kisspeptin

Giriş

Kanser bir doku veya organda kontrolsüz hücre çoğalmasıyla ortaya çıkan kötü huylu tümördür (1). Jinekolojik kanserler, kadın üreme organlarının kanserleri olup başlıca endometriyum, over ve serviks kanserlerinden oluşmaktadır. Tuba, vajen ve

* Bu çalışma; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenmiştir (Proje no: TF.2113).

vulvanın kanserleri ise daha az görülen jinekolojik kanser türleridir (2). Jinekolojik kanserlerin ortalama insidansı 22.7/100.000'dir. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin %13.7' i jinekolojik kanserlerdir (3).

Speksin, hayvanlarda ve insanlarda obezite gelişiminden ve enerji homeostazında rol oynayan yeni bir peptiddir. İnsanlarda yapılan doku çalışmaları, speksinin endokrin ve epitelial dokular tarafından yaygın olarak eksprese edildiğini göstermiştir. Bu nedenle speksinin endokrin fonksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (4). Speksin, bu fizyolojik etkileri nedeniyle son yıllarda ön plana çıkan önemli bir biyomarker adayı olmuştur ve bilimsel çalışmalarda önemli bir peptid olarak kabul edilmektedir (5-7).

Kisspeptin-1 (KISS1) geninin peptid ürünleri olan Kisspeptinler, bir G proteinine bağlı reseptör olan KISS1 reseptörü (KISS1R) için endojen ligandlardır. İnsanlarda görülen çok sayıda tümörde KISS1 metastaz baskılayıcı gen olarak işlev görmektedir. KISS1/KISS1R sinyalinin antimetastatik ve tümör baskılayıcı rolleri mevcuttur (8). Bu peptidin tümör metastazını önleyebildiği gösterildiği için aynı zamanda metastaz olarak da adlandırılmaktadır (9). Tümör hücreleri tarafından KISS-1 protein ekspresyonunun kaybı daha agresif bir fenotip ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda onkoloji alanındaki araştırmalarda metastaz baskılayıcı genleri tanımlama çalışmaları önem kazanmaktadır (10).

Meteorin like peptide (Metrl), antianjiyogenik özelliklere sahip yeni tanımlanmış bir nötrofik faktör olup vasküler endodermal growth factor A (VEGF-A) veya fibroblast growth factor-2 (FGF-2) ile homolog özelliklere sahip olmayan yeni bir protein ailesidir. Metrl ile ilgili yapılan çalışmada (11), farelerde yaygın olarak eksprese edildiği ve Jak-STAT3 yolağını aktive ederek bu sayede gliovasküler anjiyogeninin azaltılmasında etkili olabileceği ifade edilmektedir. Metrl, beyaz yağ dokusunda yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir ve adipogenez ve obezite sırasında metrl düzeylerinde artış olduğu bildirilmektedir (12).

Apsrosin (FBN1), özellikle beyaz adiposit dokularında bulunur. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, vücutta açlık sırasında plazma asprosin seviyelerinin önemli düzeyde arttığı gösterildi. Aynı çalışmada, asprosin düzeyindeki artışa paralel olarak hepatik glukoz üretiminde de artış olduğu tespit edildi (13). Asprosin ile ilgili çalışmalar, insülin direncine sahip kişilerde, obezlerde, diyabetik insanlarda ve farelerde asprosin düzeylerinin normalden daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır (13-15).

Adipositlerden salgılanan adiponektinlerin, olası kanserojen etkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Adiponektin, hücrel insülin duyarlılığını arttırmaktadır ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Fizyolojik adiponektin konsantrasyonları ise onkoprotektif etkiye sahiptir. Endokrin düzensizliği bu nedenle karsinogenezi kolaylaştırabilir (16, 17).

Obez yağ dokusunda adipositlerde artan aromataz ekspresyonunun bir sonucu olarak androstenedion ve testosteronun aromatazasyonu artmakta ve bu durumun

sonucu olarak da östrojen seviyelerinde artış ortaya çıkmaktadır. Artmış östrojen, bazı reseptörlere bağlanarak bazı jinekolojik kanserler için bir büyüme sinyali görevi gören proliferatif genlerin transkripsiyonunu başlatır. Ortaya çıkan oksidatif östrojen metabolitlerinin neden olduğu hasarın bir sonucu olarak yüksek östrojen seviyelerinin doğrudan mutajenik etkiye sahip olduğu ve dolayısı ile oksidatif DNA hasarına ve depurinasyona yol açtığı bildirilmiştir (18). Obezite, artan östrojen sentezine ek olarak seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinin önemli ölçüde azalmış konsantrasyonlarıyla ilişkilidir (19). Steroid yapıdaki seksüel hormonların bağlanma kapasitesinde azalma olması ayrıca endokrin aktif östrojenlerin serum seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunur. Bu durum, SHBG serum seviyeleri azalmış hastalarda postmenopozal meme kanseri ve endometrial kanser riskinde ortaya çıkan artışı açıklamaktadır (20, 21).

Jinekolojik kanserler ve postmenopozal meme kanserleri, obezite ile ilişkisi iyi bilinen en yaygın görülen kanserler arasındadır (22). Obezite ile kanser riski arasındaki ilişkinin en güçlü şekilde endometrial kanserler için geçerli olduğu rapor edilmiştir. Günümüzde yeni tanı endometrial kanserlerin yarısından fazlası obezite ile ilişkilidir ve bu nedenle potansiyel olarak önlenebilir kanserlerdir (23, 24). Catherine ve ark. (24) yapmış oldukları bir çalışmada obezite ile over kanseri ilişkisi incelemişler. Bu çalışmanın sonunda obezite ve over kanseri sıklığının belirli histolojik alt tiplerde artmış olduğunu rapor ettiler.

Günümüzde peptid yapıdaki hormonların ekspresyon oranlarının tümör gelişimi ile birlikte değiştiği bilinmektedir. Serum adipokin düzeyleri ile malignite ilişkisi önemli bir araştırma konusu olmakla birlikte literatür taramasında jinekolojik maligniteler ile serum adipokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, jinekolojik malignite tanısı almış hastalarda serum adipokinlerinden speksin, metrl, kisseptin ve asprosin düzeyleri ile jinekolojik kanserler arasındaki ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi Fırat Üniversite Hastanesinin, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.01.2021 tarih ve 5951 sayılı etik onayı alındı.

Çalışma için Fırat Üniversitesi Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran ve endometriyum kanseri, over kanseri, serviks kanseri ya da vulva kanseri tanılarından herhangi biri bulunan 38 kişilik hasta grubu (n=38) ve dahiliye polikliniğine başvuran kişiler arasında jinekolojik bir malignite tespit edilmeyen sağlıklı gönüllülerden oluşan 38 kişilik kontrol grubu (n=38) oluşturuldu. Çalışma öncesinde tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmada yer alan tüm katılımcıların yaş, boy ve body mass indexleri (BMI) kayıt altına alındı. Tüm katılımcılardan kan örnekleri alınarak serum CEA ve CA-125 düzeyleri çalışıldı. Ayrıca yine tüm katılımcılardan 5'er mL kan örnekleri alınarak proteaz inhibitörü (aprotinin) içeren tüplere

konuldu ve 4000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifuj edildi. Elde edilen plazma örneği eppendorf tüplere aktararak çalışma gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi. Çalışma gruplarının speksin, metrn1, kispeptin ve asprosin (Shangai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Baoshan, Çin, kit no: 201-12-7691) düzeyleri serum örneklerinde Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Çalışmaya 18-85 yaş aralığı dışında olanlar, hamileler, vücut kitle indeksi (VKİ) >30kg/m² olanlar, herhangi bir ağır kalp, böbrek veya karaciğer hastalığı bulunanlar ve ağır psikiyatrik hastalık tanısı bulunan kişiler dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programı kullanıldı. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya her iki gruptan 38'er kişi olmak üzere toplam 76 kişi dahil edildi. Hasta grubunda bulunanların yaş ortalaması 57.1±15.6, kontrol grubunda bulunanların yaş ortalaması 52.5±13.1 idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,162). Yine gruplar arasında boy (p=0.785), kilo (p=0.433) ve BMI (p=0.383) açısından anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta Ort.±SS	Kontrol Ort.±SS	P değeri
Yaş (yıl)	57.1±15.6	52.5±13.1	0.162*
Boy (m)	164.1±5.2	163.8±4.9	0.785 [†]
Kilo (kg)	66.6±9.2	68.3±9.7	433*
BMI (kg/m ²)	24.3±3.5	24.9±3.3	0.383*

* Bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. SS: Standart Sapma, m: Metre, kg: Kilogram, BMI: Body Mass Indexi

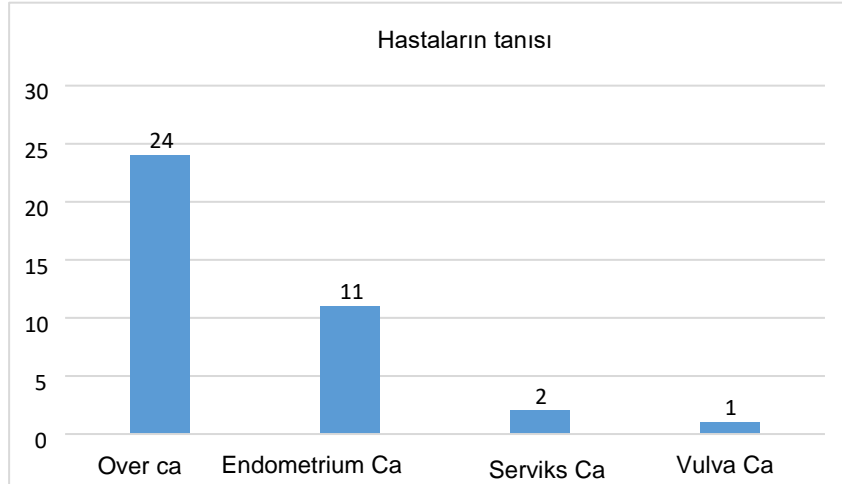
Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde 24 kişide (%63.2) over kanseri, 11 kişide (%28.9) endometriyum kanseri, 2 kişide (%5.3) serviks kanseri ve bir kişide (%2.6) ise vulva kanseri tanısı mevcuttu (Şekil 1).

Hasta grubunda bulunan kişilerin serum CEA (p=0.045) ve CA-125 (p<0.001) değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 2, Şekil 2 ve 3).

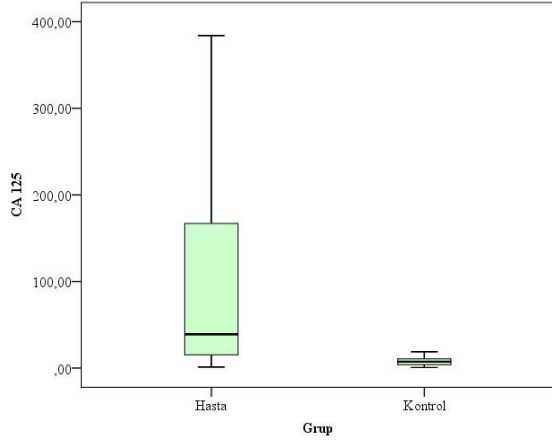
Tablo 2. Grupların tümör markerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu Ort.±SS	Kontrol Ort.±SS	P değeri
CEA	7.8±30.6	0.8±1.0	0.045*
CA-125	180.5±436.1	8.1±5.9	<0.001*

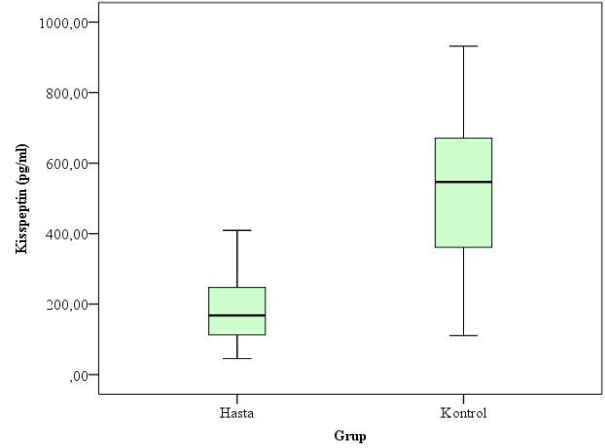
*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. SS: Standart Sapma, CEA: Karsinoembriyjenik Antijen, CA-125: Kanseri Antijeni 125



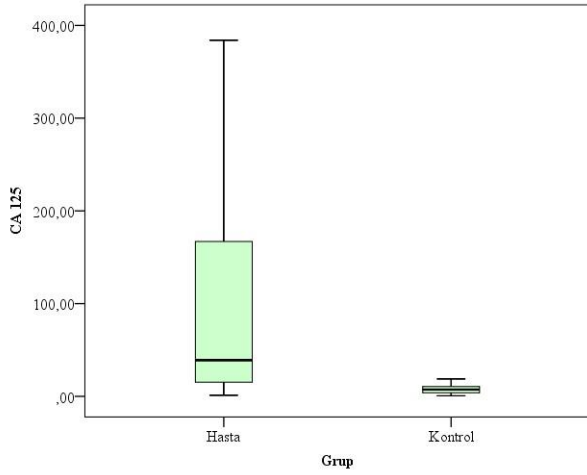
Şekil 1. Hastaların tanısal dağılımları



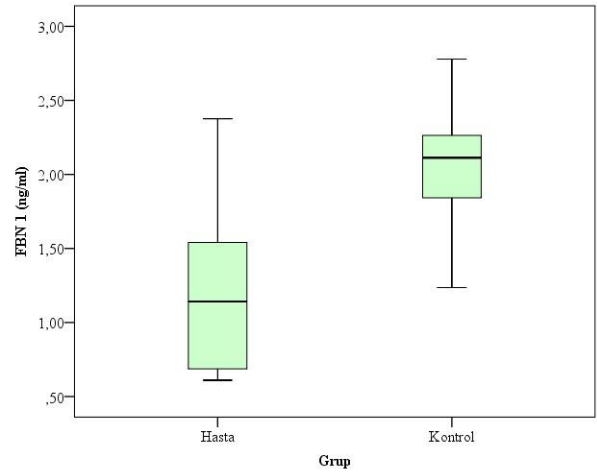
Şekil 2. Grupların CEA değerlerinin karşılaştırılması. CEA: Karsinoembriyjenik antije



Şekil 4. Grupların Kisspeptin değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Grupların CA - 125 değerlerinin karşılaştırılması. CA-125: Kanser antijen 125



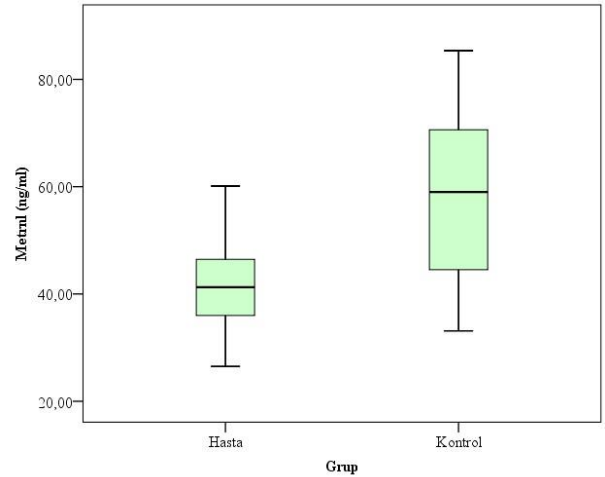
Şekil 5. Grupların FBN 1 değerlerinin karşılaştırılması. FBN 1: Fibrillin 1

Hasta grubunda bulunanların serum kisspeptin ($p<0.001$), metrn1 ($p<0.001$) ve FBN 1 ($p<0.001$) düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Gruplar arasında speksin düzeyleri açısından ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,308$), (Tablo 3, Şekil 4-6).

Tablo 3. Grupların molekül değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta Grubu Ort±SS	Kontrol Ort±SS	P
Kisspeptin (pg/mL)	184.6±108.5	522.6±223.3	<0.001*
Metrn1 (ng/mL)	42.7±9.5	58.9±15.2	<0.001**
Speksin (pg/mL)	82.0±23.9	88.2±28.7	0.308*
FBN 1 (ng/mL)	1.2±.5	2.0±.5	<0.001**

*Bağımsız Örneklem t-testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır. SS: Standart Sapma, FBN 1: Fibrillin 1, Pg/mL: Pikogram/mililitre, ng/ml: Nanogram/mililitre



Şekil 6. Grupların Metrn1 değerlerinin karşılaştırılması

Tartışma

Kanser, tüm dünyada halen önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir ve dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Jinekolojik kanserler, kadınlarda görülen tüm malignitelerin %15'ini oluştururlar ve en sık olarak over, endometriyum, serviks ve vulva kanserleri görülmektedir (25).

Bu çalışmada yer alan hasta grubu içerisinde, 24 hastada (%63.2) over kanseri, 11 hastada (%28.9) endometriyum kanseri, 2 hastada (%5.3) serviks kanseri ve 1 hastada ise (%2.6) vulva kanseri tanıs mevcuttu. Yaş ortalamaları hasta grubu için 57.1 ± 15.6 , kontrol grubu için 52.5 ± 13.1 olarak hesaplandı (Şekil 1). Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Çalışmada yer alan gruplar arasında, boy, kilo ve BMI açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ross Harrison ve ark. (26)'nın endometriyum kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BMI ve sağlık davranışlarına yönelik tutumlar üzerine yapmış oldukları bir çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası ortalama BMI ölçümleri sırasıyla 35.5 kg/m^2 (medyan 35.0 ; IQR $27.0-42.3$) ve 35.6 kg/m^2 (medyan 34.3 ; IQR $28.0-42.0$) idi. Schouten ve ark. (27)'nin yaptıkları bir metaanalizde, toplam 12 kohort çalışmasının birleştirilmiş analizinde, boy ve BMI ile over kanseri arasındaki ilişki incelendi. Çalışmalar arasında boy veya BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenite yoktu ve BMI ile over kanseri arasında bir ilişki bulunamadı. Kumar ve ark. (28)'nin endometriyal kanserli 38 hasta ve anormal uterin kanamalı 40 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada; yaş, boy, kilo ve BMI açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar önceki çalışmalar ile benzer şekilde olup gruplar arasında boy, kilo ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1).

CEA seviyeleri, endometriyum kanseri tanılı hastaların yaklaşık olarak %30'da, over kanseri olan hastaların %50'de ve serviks kanseri olan hastaların ise %60'da yüksek bulunmaktadır. CEA düzeyleri ile hastalık evresi arasında pozitif korelasyon mevcuttur (29-32). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlarda, benzer şekilde hasta grubunda CEA ve CA-125 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu gösterdi (Tablo 2, Şekil 2 ve 3).

Speksin, toplam 14 aminoasitten oluşan yeni tanımlanmış bir nöropeptittir ve önemli oranda insan beyaz adipoz dokusunda üretilmektedir. Ayrıca beyin, kalp, akciğer, karaciğer, tiroid bezi, adrenal bez, kas dokusu, over, testis, pankreas, mide ve gastrointestinal sistem (GIS) gibi farklı dokular ya da organlar tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir (33). Speksinin fizyolojik etkileri henüz net olarak bilinmemektedir, fakat elde edilen sonuçlar obezite, enerji homeostazi, iştah kontrolü, tokluk, glikoz ve lipid metabolizması, yağ asidi alımı, kardiyovasküler

fonksiyonlar, endokrin homeostazi, üreme ve GIS fonksiyonlar üzerinde olası bir rolü olduğunu göstermektedir (34). Speksin, geniş fizyolojik fonksiyon spektrumu nedeniyle tanıs ve terapötik bir hedef olarak potansiyel bir öneme sahiptir.

Beyazıt ve ark. (35), polikistik over sendromu (PKOS) tanısı bulunan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum speksin, adiponektin ve leptin düzeylerini araştırdılar. Serum speksin seviyelerinin çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini bildirdiler. Yu ve ark. (36), Çinli kadınlarda leptin ve adiponektin serum düzeyleri ile endometriyal kanser arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada endometriyal kanserli hastalarda serum leptin düzeylerinin artmış olduğunu bildirdiler. Aynı çalışmada speksin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu çalışma da benzer şekilde serum speksin düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını gösterdi (Tablo 3).

KISS-1 geni, insanlarda 6. kromozomun uzun kolunda yer alır ve 145 amino asitlik bir proteini kodlar. Kispeptin, insanlarda metastaz baskılanmasından sorumlu bir gen ve protein olarak tanımlandı ve tümör metastazını baskılayabilmesi nedeniyle metastaz olarak da adlandırıldı (9). Metastaz önleyici aktivitesi, malign melanom, tiroid, over, mesane, mide, pankreas ve akciğer kanserleri gibi çok sayıda kanser türünde gösterildi (37). Kispeptin sinyal kaskadı aktivasyonunun, kanser hücreleri invazyonunu, metastaz gelişimini ve tümör nüksünü inhibe ettiği gösterilmiştir (38). KISS-1 geninin karsinogenez gelişimi ile ilişkisine dair çelişkili bilgiler mevcuttur. Bu çelişki KISS-1 ve GPR54 genlerinin alternatif formlarının varlığından veya farklı epigenetik düzenlemelerinden kaynaklanıyor olabilir. Çeşitli klinik verilere göre, KISS-1 ve/veya GPR54 ekspresyonunda azalma olması kanser hastalarında daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Over kanseri hastalarında düşük KISS-1 gen ekspresyonu invazyon, cerrahi rezeksiyon sonrası makroskopik rezidüel tümör varlığı ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (39).

Kostakis ve ark. (40)'nin yapmış oldukları bir çalışmada, KISS1 proteini mide epitel hücreleri ve bazı stromal hücrelerin sitoplazmasında gösterildi ve normal mide mukozasının, malign özellikteki mukozaya göre daha fazla KISS1 proteini ürettiği rapor edildi. Yu ve ark. (41)'nin yapmış olduğu başka bir çalışmada, over kanserlerinde metastaz ve prognoz ile aldehyd dehidrogenaz 1, KISS-1 ve metastaz ilişkili kolon kanseri 1 düzeyleri karşılaştırıldı. Bu çalışmada, KISS-1+ ekspresyonunu epitelyal over kanserli dokularında (%33.8) normal dokulara oranla daha düşük düzeylerde tespit edildi. Kohkichi ve ark. (42)'nin yapmış oldukları çalışmada, epitelyal over kanserinde metastaz ve G-proteinine bağlı reseptör (AXOR12) gen ekspresyonlarının prognoz üzerine etkisi araştırıldı. Bu çalışmanın sonunda cerrahi rezeksiyonu takiben rezidüel tümör varlığının, metastaz ve AXOR12 gen ifadeleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirildi. Mevcut çalışmadan elde edilen sonuçlar, hasta

grubunda serum kisspeptin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu gösterdi (Tablo 3, Şekil 4). Bu sonuç kisspeptinin malignite gelişmesine karşı koruyucu etkisinin olabileceği fikrini desteklemektedir.

Yapısal bir glikoprotein olan fibrillin-1, FBN1 geni tarafından kodlanan iki bölünme ürününden biridir (43). FBN1, profibrillin-1 olarak bilinen 66 ekzonlu bir proproteini kodlar. Bu proprotein, furin enzimi tarafından parçalanarak 320 kDa ağırlığındaki glikoprotein fibrillin-1'i ve yakın zamanda keşfedilen 30 kDa ağırlığındaki glikojenik hormon asprosin üretir (1, 13, 44). Yapılan bir çalışmada (45), asprosinin obez farelerde iştahı ve vücut ağırlığını azalttığı ve glisemik profili iyileştirdiği bildirildi. Warburg etkisi olarak bilinen aerobik glikoliz, over kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünde progresyonda rol oynadığı düşünülen iyi bilinen bir faktördür. Aerobik glikoliz kontrol edilebilir bir faktördür ve büyüme faktörü sinyalinin anormal regülasyonu onkogeneze tetikleyici basamağı oluşturmaktadır (46). Asprosin, bir glikojenik hormon olarak bu süreçte rol oynayabilir ve bu nedenle tümör mikro çevresinde araştırmalar için umut vaat etmektedir. Kerslake ve ark. (47)'nin yapmış oldukları bir çalışmada, FBN1, asprosin ve aynı kökenli koku alma reseptörü olfaktör reseptör 4M1'in ekspresyonu değerlendirildi. Bu çalışmada 33 farklı kanser türünde FBN1'in ekspresyonu araştırıldı. Özellikle endometrium kanseri, serviks kanseri ve over kanseri gibi jinekolojik malignitelerde normal dokulara oranla daha düşük düzeylerde FBN1 ekspresyonu yapıldığı tespit edildi. Mevcut çalışmadan elde edilen sonuçlar önceki çalışmaları destekler şekilde hasta grubunda FBN 1 değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğunu gösterdi (Tablo 3, Şekil 5). Elde edilen bu sonuç, FBN 1 ekspresyonunda azalma ile malignite arasındaki ilişki fikrini desteklemektedir.

Meteorin like peptide (Metrl) subfatin olarak da bilinmektedir. İlk defa 2004'te Nishino ve ark. (48) tarafından tanımlandı. Anjiyogenik özelliklere sahip yeni tanımlanmış bir nötrofik faktör olup VEGF-A veya FGF-2 ile homolog özelliklere sahip olmayan yeni bir protein ailesidir. Metrl, yetişkin fare organlarında

yaygın olarak eksprese edilen bir protein olup Jak-STAT3 yolağının aktivasyonu yoluyla glial fibriller asidik protein pozitif gliaların oluşumunu teşvik etmektedir ve bu nedenle nötrofik etkiye sahiptir. Ayrıca gliovasküler anjiyogenez üzerinde negatif bir etkisinin olduğu düşünülmektedir (49). Mirzaoğlu ve ark. (50)'nin yapmış oldukları asprosin ve metrl ile over seröz kanserleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, 30 benign, 30 borderline, 30 malign ve 30 kontrol over dokusunda metrl ve asprosin ekspresyonları araştırıldı. Çalışmanın sonunda, kontrol grubu ile benign grup arasında serum asprosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde kontrol ve benign gruplar arasında serum metrl düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuçların istatistiksel analizinde benign gruptan malign gruba doğru azalan bir eğri ortaya çıktı ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. Sonuç olarak over dokularının biyokimyasal analizlerinde, kontrol grubuna kıyasla malignite grubunda önemli ölçüde azalmış asprosin ve metrl düzeylerinin tespit edildiğini bildirdiler. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, hasta grubunda serum metrl düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi (Tablo 3, Şekil 6).

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları mevcuttu. Birincisi çalışmaya dahil edilen olgu sayısının az olması, ikincisi çalışmanın tek merkezde yapılmış olması ve üçüncü sınırlama ise bazı kanser türlerinde vaka sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak, serum adipokin düzeyleri jinekolojik kanserlerin bazı çeşitlerinde farklılık göstermektedir. Çalışmadan elde edilen bu sonuç, literatür çalışmalarını desteklemesi bakımından önemlidir ve jinekolojik malignitelerin serolojik tanısında serum adiponektin düzeylerinin bir biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak jinekolojik malignite tanısında serum adiponektin düzeylerinin birer biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını net olarak ortaya koyamak için geniş olgu serileri üzerinde daha fazla klinik ve deneysel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Stephan MS. Epidemiology of cancer. Clin Chem 2024; 70: 140-149.
- Kehoe S, Bhatla N. FIGO cancer report 2021. Int j Gynaecol Obstet 2021; 155: 5-6.
- Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ. Trends of gynecological cancers in Turkey toward Europe or Asia. Int J Gynecol Cancer 2017; 27: 1-9.
- Gu L, Ma Y, Gu M, et al. The spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and decreases after glucose load in type 2 diabetes. Peptides 2015; 71: 232-239.
- Gu L, Ding X, Wang Y, et al. Spexin alleviates insulin resistance and inhibits hepatic gluconeogenesis via the FoxO1/PGC-1 α pathway in high-fat-diet-induced rats and insulin resistant cells. Int J Biol Sci 2019; 15: 2815-2829.
- Liu Y, Li S, Qi X, et al. A novel neuropeptide in suppressing luteinizing hormone release in goldfish, Carassius auratus. Mol Cell Endocrinol 2013; 374: 65-72.
- Seifi-Jamadi A, Zhandi M, Kohram H, et al. Influence of seasonal differences on semen quality and subsequent embryo development of Belgian Blue bulls. Theriogenology 2020; 158: 8-17.
- Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. Nature 2001; 411: 613-617.
- Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. J Biol Chem 2001; 276: 34631-34636.

10. Stafford LJ, Vaidya KS, Welch DR. Metastasis suppressors genes in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 874-891.
11. Garces MF, Sanchez E, Cardona LF, et al. Maternal serum meteorin levels and the risk of preeclampsia. *PLoS One* 2015; 10: e0131013.
12. Park JA, Lee HS, Ko KJ, et al. Meteorin regulates angiogenesis at the gliovascular interface. *Glia* 2008; 56(3): 247-258.
13. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165: 566-579.
14. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, et al. Asprosin: A novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 220-223.
15. Wang CY, Lin TA, Liu KH, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes* 2019; 43: 1019-1025.
16. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence. *Endocr Rev* 2012; 33: 547-594.
17. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34: 2-11.
18. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention-A review. *Steroids* 2015; 99: 56-60.
19. Cooper L A, Page S T, Amory J K. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing—implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 828-833.
20. Lukanova A, Lundin E, Micheli A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425-432.
21. He XY, Liao YD, Yu S. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer in postmenopausal women: A meta-analysis of prospective studies. *Horm Metab Res* 2015; 47: 485-490.
22. McCullough ML, Patel AV, Patel R. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 73-79.
23. Onstad MA, Schmandt R E, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4225-4230.
24. Catherine MO, Christina MN, David CW. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: Evidence from the ovarian cancer association consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 251-262.
25. Rebecca L, Siegel MPH, Kimberly D, et al. Cancer statistics. *CA: A Cancer for Clinicians* 2022; 72: 7-33.
26. Harrison R, Zhao H, Sun C, et al. Body mass index and attitudes towards health behaviors among women with endometrial cancer before and after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 187-192.
27. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, et al. Height, body mass index, and ovarian cancer: A pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 902-912.
28. Kumar UN, Sridhar MG, Srilatha K, Habebullah S. CA 125 is a better marker to differentiate endometrial cancer and abnormal uterine bleeding. *Afr Health Sci* 2018; 18: 972-978.
29. Van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG, Goldenberg DM. The clinical significance of carcinoembryonic antigen in the plasma and tumors of patients with gynecologic malignancies. *Cancer* 1978; 42: 1527-1532.
30. Moazzezy N, Farahany TZ, Oloomi M, Bouzari S. Relationship between preoperative serum CA 15-3 and CEA levels and clinicopathological parameters in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1685-1688.
31. Anger H, Gleissenberger U. Carcino-embryonic antigen (CEA) in patients with genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37: 604-608.
32. DiSaia PJ, Haverback BJ, Dyce BJ, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 159-163.
33. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, et al. Identification of novel peptide hormones in the 113 human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res* 2007; 17: 320-327.
34. Ma A, Bai J, He M, Wong AOL. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *Gen Comp Endocrinol* 2018; 265: 90-96.
35. Beyazit F, Hiz MM, Turkon H, Unsal MA. Serum spexin, adiponectin and leptin levels in polycystic ovarian syndrome in association with FTO gene polymorphism. *Ginekol Pol* 2021; 92: 682-688.
36. Yu M, Zhiwei L, Yan Z, Bingjian L. Serum leptin, adiponectin and endometrial cancer risk in Chinese women. *J Gynecol Oncol* 2013; 24(4): 336-341.
37. Makri A, Pissimissis N, Lembessis P, et al. The kisspeptin (KISS-1)/GPR54 system in cancer biology. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 682-692.
38. Dhar DK, Naora H, Kubota, et al. Down regulation of KISS-1 expression is responsible for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 111: 868-872.
39. Hata K, Dhar DK, Watanabe Y, Nakai H, Hoshiai H. Expression of metastin and a G-protein-coupled receptor (AXOR12) in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1452-1459.
40. Kostakis ID, Agrogiannis G, Vaiopoulos AG, et al. KISS1 and KISS1R expression in gastric cancer. *J BUON* 2018; 23: 79-84.
41. Yu L, Zhu B, Wu S, et al. Evaluation of the correlation of vasculogenic mimicry, ALDH1, KISS-1, and MACC1 in the prediction of metastasis and prognosis in ovarian carcinoma. *Diagn Pathol* 2017; 12: 23.
42. Kokhicki H, Yoh W, Hidekatsu N, et al. Association of metastin/a G-protein-coupled receptor signaling and down syndrome critical region 1 in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(2): 617-613

43. Lee B, Godfrey M, Vitale E, et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 1991; 352: 330-334.
44. Klimstra WB, Heidner HW, Johnston RE. The furin protease cleavage recognition sequence of Sindbis virus PE2 can mediate virion attachment to cell surface heparan sulfate. *J Virol* 1999; 73: 6299-6306.
45. Leonard AN, Shill AL, Thackray AE, Stensel DJ, Bishop NC. Fasted plasma asprosin concentrations are associated with menstrual cycle phase, oral contraceptive use and training status in healthy women. *Eur J Appl Physiol* 2021; 121(3): 793-801.
46. Liberti MV, Locasale JW. The warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 211-218.
47. Kerslake R, Hall M, Vagnarelli P, et al. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett* 2021; 22: 650.
48. Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, et al. Meteorin: A secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *EMBO J* 2004; 23: 1998-2008.
49. Bluher M. Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab* 2014; 3: 230-240.
50. Mirzaoglu M, Yavuzkir S, Mirzaoglu C, et al. Use of asprosin and subfatin for differential diagnosis of serous ovarian tumors. *Biotech Histochem* 2023; 98: 140-146.