



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MALİGNİTE İLİŞKİLİ KİLO KAYBI İLE NEUROMEDİN-U VE TNF- α
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Ali EROL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/ 2024



**T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği**

**MALİGNİTE İLİşKİLİ KİLO KAYBI İLE NEUROMEDİN-U VE TNF- α
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİşKİNİN DEğERLENDİRMESİ**

Dr. Ali EROL

Danışman: Doç. Dr. Nizameddin KOCA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/ 2024

1.TEŞEKKÜR

Bu yüce sanatı bana öğreten uzmanlık eğitimim süresince bana tecrübelerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Nizameddin KOCA olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Gürcan KISAKOL, Prof. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU, Prof. Dr. Sinem KIYICI, Prof. Dr. Cuma Bülent GÜL, Doç. Dr. Birol OCAK, Doç. Dr. Feridun GÜRLEK, Doç. Dr. Mustafa AKAR, Doç. Dr. Metin Güçlü, Doç. Dr. Koray AYAR, Doç. Dr. Seher ALTUNTAŞ, Doç. Dr. Özge DOKUZLAR, Doç. Dr. Selime ERMURAT’a,

Tezimle alakalı her süreçte sürekli destek veren, bu süreçte her anlamda bana destek olan, sürekli işlerimi kolaylaştırıp yardımcı olan, kendi projelerine dahil eden çok değerli Doç. Dr. Birol OCAK’ a,

Akademik anlamda yayın yapma konusunda bana verdiği destekle ve Doç. Dr. Mustafa Akar ve Doç. Dr. Selime ERMURAT’ a,

Eğitimime katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım arkadaşlarıma, Uzm. Dr. Barış AKKOÇ, Uzm. Dr. Enes KOCAMAN, Dr. Muhammed GÜNDOĞDU, Dr. Sinan KOÇ, Dr. Enes ALTINEL, Uzm. Dr. Sercan AVUL ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığımın henüz başlangıcındayken beni çalışmalara dahil ederek yol gösteren, fikirleriyle önümüzü aydınlatan değerli ablam Doç. Dr. Suna AVCI ‘ya,

Kendisini her anlamda örnek aldığım, derin bilgileri ile sürekli bana aydınlanma yaşatan, eğitim hayatımda her daim ufkumu açan, proje insanı Uzm. Dr. Hilmi Erdem GÖZDEN’ e,

Bilimsel anlamda ve hayatta bana her daim destek olan Uzm. Dr. Banu TAŞKIRAN TATAR’ a,

Akademik anlamda yayın yapma konusunda bana verdiği destekle Başasistan Uzm. Dr. Eyyüp TAŞDEMİR’ e, Uzm. Dr. Hasan Esat YILDIRIM’ a, Uzm. Dr. Mutlu GÜNEŞ’ e,

Sayısız emek ve fedakarlıkla beni bugünlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

Yoğun çalışma süresince bana her konuda destek olan hep yanımda hissettiğim, eşi olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli eşim Dr. Neslihan BAYKARA EROL’ a,

Kısacası emeği geçen herkese teşekkür ederim

Dr. Ali EROL

2.İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR
2. İÇİNDEKİLER
3. SİMGELER VE KISALTMALAR
4. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ
5. 1. ÖZET
2. ABSTRACT
6. GİRİŞ VE AMAÇ
7. GENEL BİLGİLER
 - 7.1. KAŞEKSİ
 - 7.1.1. Tanım
 - 7.1.2. Kaşeksi Değerlendirilmesi
 - 7.1.3. Kaşeksi Etyolojisindeki Sitokinler
 - 7.1.4. Malignensi Hastalarında Diyet Tedavisi
 - 7.1.5. Malignensi Hastalarında Oreksijenik Tedavi
 - 7.2. NEUROMEDİN U
 - 7.2.1. Moleküler Yapısı
 - 7.2.2. Organ ve Doku Dağılımı
 - 7.2.3. Reseptörleri
 - 7.2.4. Fizyolojik Özellikleri
 - 7.2.4.1. Kan Basıncı
 - 7.2.4.2. Mide Boşalması
 - 7.2.4.3. Kas Kasılması
 - 7.2.4.4. Anoreksi
 - 7.2.4.5. İnflamasyon
 - 7.2.4.6. Fizyolojik ve Gen Düzeyinde Etkileşimler
 - 7.2.4.7. Kanser Patofizyolojisi
8. GEREÇ VE YÖNTEM
 - 8.1. Çalışma gruplarının seçimi
 - 8.2. Çalışma gruplarının değerlendirilmesi
 - 8.3. Kullanılan laboratuvar yöntemleri

8.4. Beck depresyon anketi

8.5. Olgu rapor formu

8.6. Hasta sağlık anketi

8.7. İstatistiksel yöntem

9. BULGULAR

9.1. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve özgeçmiş özellikleri

9.1.1.çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş değişkenlerine ait tanımlayıcı bulgular

9.2. Tanımlayıcı analizler

9.3. Kaşeksi kriterlerine göre hastaların değerdendirilmesi

9.3. TNF-alfa ile Neuromedin U arasındaki ilişki

9.4. Kilo verme ile laboratuvar tetkikleri arasındaki ilişki

9.5. Meme kanserindeki kilo kaybı ile TNF- alfa ile Neuromedin U değerdeleri arasındaki ilişki

9.6. Akciğer kanserindeki kilo kaybı ile TNF- alfa ile Neuromedin U değerdeleri arasındaki ilişki

10. TARTIŞMA VE SONUÇ

11. KAYNAKLAR

3. KISALTMALAR

ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
AGRP	Agouti İlişkili Peptid
AIDS	Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CA	Kalsiyum
CD44	Cluster of Differentiation 44
CHO	Chinese Hamster Ovary
C-MYB	Cellular Myeloblastosis
C-MYC	Cellular Myelocytomatosis
COS-7	CV-1 Origin With SV40 Genes)
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DAG	Diaçilgliserol
DM	Diyabetes Mellitus
DSM IV	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders 4
DSM-5	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders 5
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ELİSA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMT	Epitelyal Mezenkimal Geçiş
EPO	Eritropoietin
FOXM1	Forkhead Box Protein M1
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GHSR	Growth Hormon Sekretagog Reseptör
GHSR1b	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör 1b
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
G-PCR	G-Protein Bağlı Reseptör
G _s	G Stimülör
HCC	Hepatoselüler Kanser
HEK-293	Human Embriyonic Kidney 293 Cell
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor
5HT ₃	5-Hidroksitriptamin 3/Serotonin
HYAL2	Hyaluronidase 2
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
ILC2	Tip2 Doğal Lenfoid Hücre
IP3	İnositol 1, 4, 5-Trisfosfat
ITGA1	Integrin Subunit Alpha 1
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KRTAP5-9	Keratin Associated Protein 5-9
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LH	Luteinizing Hormone
LMF	Lipid Mobilize Edici Faktör
NmB	Neuromedin B
NmC	Neuromedin C
NmK	Neuromedin K
NmL	Neuromedin L
NmN	Neuromedin N
NmS	Neuromedin S
NMU	Neuromedin U
NMUR	Neuromedin U Reseptör
NMUR 1	Neuromedin U Reseptör 1
NMUR 2	Neuromedin U Reseptör 2
NPY	Nöropeptid Y
NSAII	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
nTPM	Transcripts per million
NTSR1	Nörotensin Reseptörü 1
PHQ-9	Hasta Sağlığı Anketi
PKA	CAMP'ye Bağlı Protein Kinaz
PLA2	Fosfolipaz A2
PLC	Fosfolipaz C
PRIME-MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders
RCC	Renal Cell Cancer
RHOGDI2	Rho Guanin Difosfat Inhibitör
RNA	Ribonükleik Asid
RNA	Ribonükleik Asid
SiRNA	Small İnterfering Rna(Susturucu Rna)
TG	Trigliserit
TGF-B	Transforming Growth Factor Beta
TNF- α	Tumor Nekrozis Faktör α
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WNT	Wingless Related Integration Site

4.TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo-1: NmU’nun başlıca dağıldığı dokular

Tablo-2: Neuromedin U’nun başlıca immün sistemde salgılandığı hücreler

Tablo-3: Neuromedin U seviyesinin yüksek olduğu kanserler

Tablo-4: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

Tablo-5: Eşlik eden Hastalıklar ve Kullanılan İlaç Tablosu

Tablo 6: Cinsiyet ve Yaş Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı Bulgular

Tablo 7: Ölçeklerin Normallik Analizi Bulguları

Tablo 8: Hastaların VKİ’ye göre sınıflandırılması

Tablo 9: Hastaların kilo verme yüzdelerine göre sınıflandırılması

Tablo 10: Kilo Verme ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyona Ait Bulgular

Tablo 11: Meme Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Kilo Verme ile TNF- α ve NmU Değerleri Arasındaki Korelasyona Ait Bulgular

Tablo 12: Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Kilo Verme ile TNF- α ve NmU Değerleri Arasındaki Korelasyona Ait Bulgular

Şekil 1: Tnf- α İlişkili Lipoliz

Şekil 2: Neuromedin –U proteinin 3 boyutlu yapısı

Şekil 3: Neuromedin U reseptör 1’in üç boyutlu yapısı

Şekil 4: Neuromedin U Reseptör 2’nin 3 boyutlu protein yapısı

Şekil 5: Neuromedin U’nun diğer hormonlarla etkileşim ağı

5.1. ÖZET

Amaç: Kanser günümüzde en büyük sağlık problemleri arasında gösterilmektedir. Başta akciğer, pankreas, hepatosellüler kanser, meme kanseri, akut myeloid lösemi olmak üzere birçok malignitenin anoreksijenik etkisi mevcuttur. Malignitelerin seyrinde görülen kilo kayıplarının patofizyolojisinde organik, mekanik ve biyokimyasal birçok faktör tanımlanmıştır. Malignite ilişkili kaşeksilerde Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) patogeneze den esas sorumlu faktör olarak göze çarpmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde Neuromedin-U (NmU) seviyelerinde gözlenen yüksekliğin patofizyolojik önemi hususunda kanıtlanmış bir açıklama mevcut değildir. Bu çalışmada, bazı kanser türlerinde önemi net aydınlatılamayan NmU düzey yüksekliklerinin malignite ilişkili kaşeksi ve TNF- α düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık.

Yöntem ve gereç: Yeni kanser tanısı almış, herhangi bir tıkanma veya pasaj blokajı gözlenmeyen, herhangi bir tedavi almamış olan, normal beslenmesine engel bir hastalığı olmayan gönüllü 88 tane katılımcı çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerden vücut ölçümleri (kilo, boy) alınarak, demografik verileri içeren formu, mevcut hastalığının histopatolojik tipi, evresi, tanı öncesi ağırlığı gibi anamnez verilerini içeren formu, depresyon ve anksiyete ölçeklerini doldurmaları istendi. Katılımcılardan kanser tanı ve takiplerinde rutin olarak istenen tetkiklerin yanında, kemoterapi almadan önce TNF- α ve NmU düzeylerinin çalışılması için 8 saatlik açlık sonrası venöz kan alınıp ayrılan serum -80 derecede etiketlenerek çalışılacağı zamana kadar muhafaza edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 88 hasta dahil edildi. Katılımcıların medyan yaşı 60, 8 yıl ve cinsiyet dağılımı da %37,5 erkek, %62,5 kadın olarak saptandı. Akciğer kanseri tanısı konulan hastaların kilo verme durumları ile TNF- α değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon ilişkisi olmasına ($p<0,05$) karşın NmU değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p>0,05$). Akciğer kanseri tanısı konulan hastaların TNF- α ve NmU değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğu görüldü ($p<0,05$). Bu anlamda; TNF- α ile NmU arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir etki vardır. Yani hastaların TNF- α değerleri arttığında NmU değerlerinin de arttığı ve bu artış oranının 0,641 olduğu görülmüştür. Meme kanseri tanısı konulan hastaların TNF- α ve NmU değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda; TNF- α ile NmU değerleri arasında

anlamlı ve pozitif yönlü bir etki vardır. Yani hastaların TNF- α değerleri arttığında NmU değerlerinin de arttığı ve bu artış oranının 0,720 olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen veriler neticesinde, malign hastalarda kilo kaybında NmU düzeyi arasında korelasyon olmasa bile, TNF- α ile serum düzeyi korelasyonundan dolayı iştah ile alakalı fizyolojik yolaklarda yer alabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Neuromedin U, Malignite, Kanser, Kaşeksi, Ntrsyon, TNF- α



5.2. ABSTRACT

Aim: Cancer is among the most significant health problems today. Many malignancies, especially lung, pancreatic, hepatocellular cancer, breast cancer, and acute myeloid leukemia, have anorexigenic effects. Many organic, mechanical, and biochemical factors have been identified in malignancies' pathophysiology of weight loss. Tumor necrosis factor α (TNF- α) stands out as the main factor responsible for pathogenesis in malignancy-related cachexia. In recent studies, there is no proven explanation for the pathophysiological significance of the observed elevation in Neuromedin-U (NmU) levels in many types of cancer. In this study, we planned to evaluate the relationship of elevations in NmU levels, the significance of which is not clearly elucidated, with malignancy-related cachexia and TNF- α levels in some types of cancer.

Methods and materials: 88 volunteer participants who were newly diagnosed with cancer, did not observe any obstruction or passage blockage, did not receive any treatment, and did not have a disease that prevented them from eating normally were included in the study. Volunteers were asked to take body measurements (weight, height), fill out a form containing demographic data, and a form containing anamnesis data such as histopathological type of current disease, stage, pre-diagnostic weight, and depression and anxiety scales. In addition to the tests routinely requested from the participants in cancer diagnosis and follow-up, venous blood was collected after an 8-hour fast to study TNF- α and NmU levels before receiving chemotherapy, and the serum was stored at -80 degrees Celsius, labeled, and stored until the time it will be studied. The data obtained will be evaluated by statistical comparison.

Findings: A total of 88 patients were included in the study. The median age of the participants was 60.8 years, and the gender distribution was 37.5% male and 62.5% female. Although there is a significant and positive correlation between the weight loss status of patients diagnosed with lung cancer and TNF- α values ($p < 0.05$), there is no significant correlation between NmU levels ($p > 0.05$). It was observed that there was a significant correlation between TNF- α and NmU levels of patients diagnosed with lung cancer ($p < 0.05$). In this sense, there is a significant and positive effect between TNF- α and NmU. In other words, it was observed that when the TNF- α values of the patients increased, the NmU values also increased, and this increased rate was 0.641. It was observed that there was a significant correlation between TNF- α and NmU variables of patients diagnosed with breast cancer ($p < 0.05$). In this context, there is a significant and positive effect between TNF- α and NmU values. In other words, it was observed that when

the TNF- α values of the patients increased, the NmU values also increased, and this increased rate was 0.720.

Result: As a result of the data obtained in our study, even if there is no correlation between NmU level and weight loss in malignancy patients, it is thought that it may be involved in physiological pathways related to appetite due to the correlation between TNF- α and serum level.

Keywords: Neuromedin U, Malignant, Cancer, Cachexia, Nutrition, TNF- α



6. GİRİŞ VE AMAÇ

Kaşeksi, kilo kaybı ve vücudun total kütlesinde azalma durumu olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksi kas kaybı ile giden, negatif protein dengesine sahip, hiperkatabolik bir olaydır. Kaşeksi, kalp yetmezliği, KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı), KBY (kronik böbrek yetmezliği ve maligniteler başlıca görülmekte olup, prevalansı etyolojiye göre değişmektedir [1] .

Kaşeksi etiyolojilerinden biri olan kanser, vücuttaki doku veya organlardaki hücrelerin kontrolsüz bölünerek çoğalması sonucunda meydana gelen bir hastalık durumudur. Kadınlarda en sık görülen kanser tipleri, endometrium, kolon ve meme orjinlidir. Erkeklerde ise en çok görülen kanser tipleri arasında akciğer, kolon, prostat ve mide yer almaktadır. Kanser prevalansı ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır [2].

Kaşeksiye yol açan durumlardan birisi de anoreksidir. Anoreksi genellikle kalori alım azlığına, yetersiz beslenmeye ve kilo kaybına neden olur. Anoreksiye yol açan birçok nörotransmitter bulunmaktadır. Bunlar arasında, santral sinir sisteminde yoğunlukla bulunan serotonin, dopamin, histamin, ghrelin ve leptin hormonları, kortikotropin releasing hormon, nöropeptid Y, alfa-melanosit uyarıcı hormon ve TNF- α yer almaktadır [3].

Anoreksijeneik molekül olarak yer alan TNF- α aynı zamanda, kaşeksinin tetikleyicisi olarak bilinmektedir. Etkisini lipoprotein lipazı ve iştah merkezini baskılayarak gösterir. Baskılanma ise kilo kaybı ile sonuçlanır. Kaşekside sık karşılaşılan sorunlardan birisi iştah kaybı olup, tat almada bozukluk, daha az beslenme ve iştah merkezi disfonksiyonuyla ilişkili olarak bulunmuştur. Oral alım azalmasına rağmen, enerji tüketimi yüksek olup, bazal metabolik hızda artış meydana gelmektedir. Aktive makrofajlardan salınan TNF- α iştahı baskılayarak ve lipoprotein lipazın etkisini baskılamaktadır. Bundan dolayı lipoproteinlerden serbest yağ asiti salımının inhibe olmaktadır [4].

NmU, kemik metabolizması, uyku regülasyonu, kan basıncı, kas kontraksiyonu ve iştah üzerinde rol alan multifonksiyonel bir nöropeptittir [5]. Yapılan hayvan deneylerinde birçok dokuda izole edilmiştir. Vücutta NmU'nun iki reseptörü bulunmaktadır. NmUR1(Nmu Reseptör 1) periferde ve gastrointestinal sistemde yer alırken, NmUR2(Nmu Reseptör 2) ise daha çok santral sinir sisteminde yer almaktadır.

Deney hayvanlarına NmU uygulaması sonrasında, gıda alımında azalma tespit edilmiştir [6]. NmU'nun malignite ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, NmU seviyelerinin

yüksekliği, kanser progresyonu ve artmış tümör yükü ilişkili olarak kaşekside rol oynadığı tespit edilmiştir [7].

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde NmU seviyelerinde gözlenen yüksekliğin patofizyolojik önemi hususunda kanıtlanmış bir açıklama mevcut değildir. Bu çalışmada, bazı kanser türlerinde önemi net aydınlatılamayan NmU düzey yüksekliklerinin malignite ilişkili kaşeksi ve TNF- α düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık.



7. GENEL BİLGİLER

7.1. KAŞEKSI

7.1.1. Tanım

Hipokrat, kaşeksiyi ilerleyici iştahsızlık ve tükenme sendromu olarak tanımlamaktadır. Yunanca "kötü şeyler" manasında kakos ve "olma durumu" anlamına gelen hexus kelimelerinin birleşimi sonucunda "kaşeksi" terimi bu sendrom için kullanılmaya başlanmıştır.

Kronik inflamatuvar yanıtın artmasına bağlı olarak, kas kaybının hızlanmasıyla tanımlanan hiperkatabolik bir durumdur. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve malignensi kaşeksi etyolojisinde yer almaktadır [1] .

Tedavisi geleneksel nutrisyonel destekleme ile düzelmez. Negatif protein enerji dengesi-ne sahiptir. Kaşeksi, maligniteler arasından en sık olarak baş boyun ve gastrointestinal sistemde gözüktür. Kanserle ilişkili kaşeksi morbidite, mortalite ve prognozu etkilemektedir. [8].

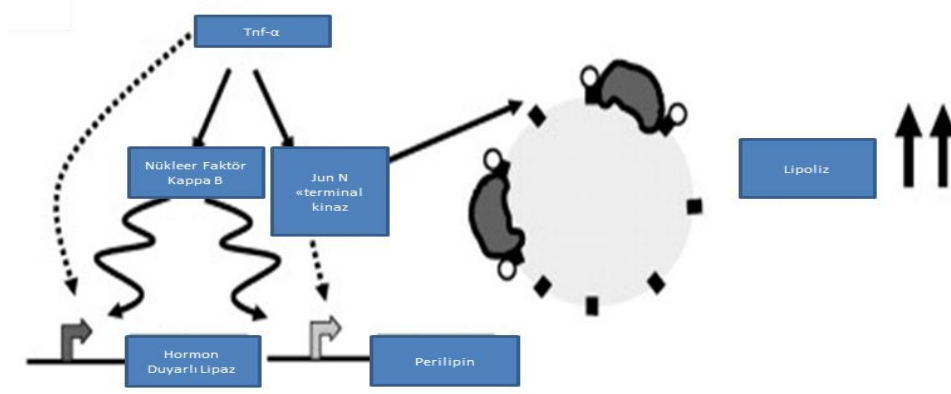
7.1.2. Kaşeksi Değerlendirilmesi

Vücut kitle indeksi (VKI) değerleri (VKI <17, <18.5 veya <20) kaşeksi için belirteç olarak kullanılmasına rağmen doğruluğu sınırlıdır [9]. Formülasyon yaş veya cinsiyet parametresini hesaba katmaz. Kemik, yağsız vücut kütlesi ve yağ oranlarını veremez. İlerlemiş kanseri olanlarda dahil olmak üzere birçok kronik hasta hastada, önceden obezite durumu varsa, VKI gerektiği oranda düşmeyebilir [10]. Kaşeksi tanım olarak, kilo kaybı>%5 ya da VKİ <20 ve kilo kaybı>%2 olarak tanımlanmaktadır.

7.1.3. Kaşeksi Etiyolojisindeki Sitokinler

Kaşekside protein katabolizmasında, ekstrasellüler protein yıkımından lizozomal sistem, sistein proteazlar; katepsin B, H ve L, aspartat ve proteaz katepsin rol almaktadır. Kalsiyum bağımlı kalpain proteolitik sistemi, doku hasarı, nekroz ve otolizden sorumludur. ATP-bağımlı ubikuitin proteazom sistemi, kas miyoflamanlarının yıkımından sorumludur.

Kaşekside lipid metabolizmasında, TNF- α ve LMF (Lipid Mobilize Edici Faktör) aracılıklı lipolizis artma, TNF- α ve IL-1 aracılıklı lipogeneziste azalma lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla, dolaşımdaki lipoproteinden yağ asidi alımında azalma eşlik etmektedir. Şekil 1'de Tnf-a aracılı lipoliz gösterilmektedir [11].



Şekil 1: Tnf- α ilişkili lipoliz

7.1.4.Malignensi Hastalarında Diyet Tedavisi

Malignensi hastaları, tedaviye başlamadan önce nutrisyonel risk açısından mümkün olduğu sürece erken değerlendirilmelidir. Uygun nutrisyon desteği sağlanmalıdır. Enerji gereksinimi olarak obez olmayan mobil hastalar için günde 30-35 kcal/kg iken, immobil hastalar için ise günde 20-25 kcal/kg olarak hesaplanabilir [12].

Sağlıklı yetişkinlerin protein gereksinimi 0.8-1.0 kcal/kg/gündür. Malignensi hastalarının optimum azot desteği net olarak nonesansiyel amino asit ihtiyacı artmakta olup protein gereksiniminin minimum 1 g/kg/gün olması ve hedef olarak da 1.2-2 g/kg/gün protein önerilmektedir. Glutamin, immün sistem, intestinal mukoza ve nükleotid sentezi için prekürsör rol oynamaktadır. Radyoterapi alan akciğer kanserli hasta grubunda glutamin ile kilo kaybı daha az olmuştur [12]

Malignensili hastalarda karnitin seviyesinin düşük olması, nutrisyonel alımı azaltmaktadır [13]. İleri evre pankreas kanserli ve kaşektik hastalarda L-karnitin (4 g/gün) uygulaması ile kilo artışı ve hayat kalitesinde iyileşme ve sağkalımda artış bildirilmiştir [14].

Amino asit kombinasyonlarını içeren nutrisyonel destekleyici ürünlerin etkisi hastalarda incelenmektedir. İleri evre malignensi hastalarında, lösin aminoasidinin metaboliti olan I2hidroksi-I2-metibutirat (3 g/gün) ve L-glutamin (14 g/ gün) ek olarak L-arjinin (3 g/gün) uygulanması neticesinde hastalarda yağsız vücut kütlelerinde artış bildirilmiştir [15].

Esansiyel aminoasitlerden birisi olan Lösin yüksek düzeyde içeren diyet ile hem esansiyel hem de nonesansiyel amino asitleri içeren diyetlerin kıyaslandığı bir çalışmada, esansiyel amino asit içeren grupta anabolik potansiyel daha yüksek tespit edilmiştir. [16].

Protein metabolizmasındaki gibi kanser hastalarının alması gereken optimal karbonhidrat ve yağ miktarı da bilinmemektedir. Kanser hastalarında kaslar tarafından glukoz alımında ve glukoz oksidasyonunda bozulma meydana gelmektedir. Yağların kullanımı ise artmış olarak görülmektedir. Bu nedenle yüksek yağ/karbonhidrat oranının faydalı olabileceği öngörülmektedir [17]. Karbonhidrat /protein dışı enerji oranı %55-65 ve yağ oranı ise %35-45'i olmalıdır. Hastalar için parenteral beslenmedeki karbonhidrat miktarının 5 mg/kg/dakikayı geçmemesi ve kalan enerjinin yağlardan tamamlanması planlanmalıdır[18].

Lipidler, kanser hastalarında enerji döngüsü için tercih edilebilecek prekürsörlerdir. Lipidler ile alakalı yapılan çalışmalarda, yağın etkin olarak mobilize olduğu ve oksidasyonla kullanıldığı bildirilmiştir. Kanser hastalarında yağ asitlerini subtiplerinin kıyaslandığı bir çalışma bulunmadığından farklı lipid emülsiyonlarının etkileri net olarak değerlendirilememektedir. Lipidlerin uzun süre verilmesinin toksik etkiler olabileceği için lipid dozunun 1 g/kg/ günü aşmaması önerilmektedir[19]. Omega-3 yağ asitlerinin, yağsız vücut kitlesinin ve kas dokusunun korunmasına fayda sağlayabileceği tespit edilmiştir. [20].

7.1.5. Malignensi Hastalarında Oreksijenik Tedavi

Progesteron oreksijenik etkisini, paraventriküler çekirdekteki Nöropeptid Y (NPY) üzerinden göstermektedir [21]. Megestrol, kortikosteroid tip II reseptörleri üzerinden hipotalamustaki NPY gen ekspresyonunu arttırmaktadır [22]. Megestrol asetatin, IL-1 ve TNF- α gibi bazı inflamasyon belirteçlerini azalttığı, bunun etki mekanizmasının ise steroid yapı içeriği olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir [23]. Megestrol'un oreksijenik dozu 600-800 mg/gündür. Cochrane meta-analiz çalışmasında megestrol kullanımı ile kilo alımı ve hayat kalitesinde artış olduğu tespit edilmiştir.

Kannabisin oreksijenik etkisinden uzun zamandır yararlanılmaktadır. Kannabinoidin endojen bir türevi olan anandamid, kannabinoid reseptörlere bağlanarak etki göstermektedir. [23]. Kannabinoidlerin iştah üzerine etkisi hipotalamustaki NPY miktarının artışı şeklinde olmaktadır. [24]. Nelson ve arkadaşları tetrahidrokannabinolün iştahı artırıcı etkisini tespit etmişlerdir [25].

Glukokortikoidler, hipotalamus-hipofiz –adrenal bez aksının regülasyonu ve proinflamatuvar sitokin inhibisyonu yaparak; tümöral ödemi azaltarak, adrenerjik aktiviteyi azaltarak etkisini ortaya çıkarmaktadır. Plasebo kıyaslı çalışmalarda steroid kullanımı ile iştah artışı tespit

edilmiştir. Ancak uzun süreli steroid kullanımının farklı yan etkileri nedeniyle bu faydaları 4 haftadan kısa sürmektedir. [26].

İştah açıcı olarak glukokortikoid ajanların hangisinin en uygun olduğu ve hangi dozunun etkili olduğu net olarak bilinmemekle birlikte, birçok çalışmada deksametazon (4-16 mg/gün) veya prednizon (20-40 mg/gün) kullanılmıştır.

Ghrelin, midenin fundus kısmından salınan, 28 amino asitten oluşmuş olan peptit yapılı bir hormondur. Ghrelin etkisini, hipotalamik NPY ve “agouti ilişkili peptid (AGRP) üzerinden göstermektedir. Ghrelinin, sıçanlarda kilo kaybını önlediğine yönelik yayınlar yer almaktadır [27].

Mirtazapin ve olanzapin 5-HT₃(5-Hidroksitriptamin 3/Serotonin) reseptörüne antagonizm ile antiemetik etkiye sahip antidepresanlardır. Mirtazapin ile yapılan faz II bir yayında, ilacın kilo ve iştah artışı etkisi tespit edilmiştir [28]. Ancak mirtazapinin kanserdeki anorekside kullanımına dair yeterli veri yoktur [29].

Baş boyun veya gastrointestinal sistem malignensisi olan hastalarda bir NSAİİ grubu üyesi olan 200 mg/gün selekoksible yapılan bir yayında kilo artışı ve hayat kalitesinde iyileşme tespit edilmiştir [30]. NSAİİ’ler tedavide kombinasyon olarak kullanılmaktadır. NSAİİ’lerin terapötik pratikte kullanımıyla alakalı net kanıt bulunmamaktadır [31].

Eritropoietin(EPO) ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)’in kombine kullanımı ileri evre kanserli hastalarda kilo ve iştah artışı sağladığı bildirilmiştir[32]. Kanser kaşeksisindeki kullanım alanıyla ilgili bilimsel kanıtlar yoktur.

Melatonin pineal gland tarafından üretilmekte olan bir hormondur. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde aktif rol oynayan melatoninin antikaşektik etkisinin TNF- α inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[35]. Günlük 20 mg oral melatonin kullanımıyla daha az kilo kaybı görülmüştür. Fakat ileri evre akciğer veya gastrointestinal sistem kaynaklı kanserli hastalarda melatoninin bu etkisi gösterilememiştir[33].

Talidomid, TNF- α ve IL-6 (İnterlökin 6)’yı inhibe ettiğinden kanser kaşeksisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bilimsel çalışmalarda etkisi kanıtlanmamıştır[34].

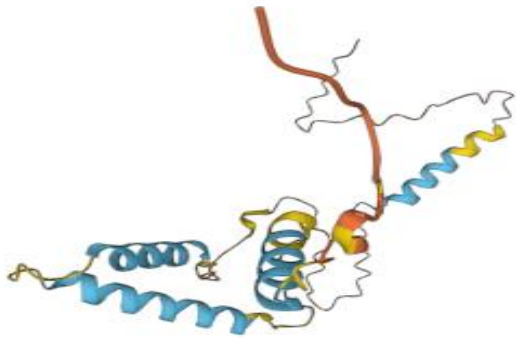
Pentoksifilin, fosfodiesteraz inhibitörü olarak periferik vasküler hastalıkların tedavisinde yer almaktadır. Pentoksifilinin etki mekanizması arasında TNF- α sentezini de baskılamaktadır. Bilimsel çalışmalarda etkisi kanıtlanmamıştır. [35].

7.2 NEUROMEDİN U

7.2.1. Moleküler Yapısı

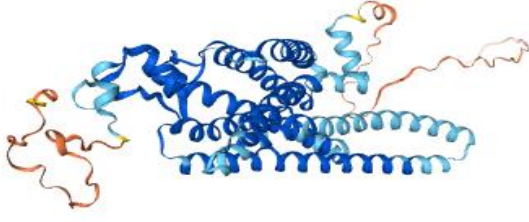
Nöromedin Yapılarına ve işlevlerine göre, bombesin benzeri NmB (Neuromedin B) ve NmC (Neuromedin C), kassinin benzeri NmK (Neuromedin K) ve NmL (Neuromedin L) ve nörotensin benzeri NmN (Neuromedin N) ve Nöromedin U grubu dahil olmak üzere dört gruptan oluşmuş bir nöropeptit ailesidir. NmU üyeleri, özdeş bir C-terminal pentapeptit dizisini içermektedir [36]. N-terminal dizisi ise türler arasında büyük farklılıklar içerir [37].

NmU, ilk olarak domuzdan elde edilmiş ve çeşitli türlerde uterus düz kasını kontrakte ettiği görüldüğü için bu isim verilmiştir. Düz kas kontraksiyonu, kan basıncı düzenlenmesi, iştah regülasyonu ve kemik metabolizmasında etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [38]. 174 aminoasitten oluşmaktadır. C terminali biyolojik aktif kısmı olarak türler arasında büyük ölçüde korunmuştur. 1985’de keşfedilen bu molekülün NmU -17 (kurbağa), NmU -21 (süs balığı), NmU -23 (sıçan, ağaç kurbağası), NmU-25 (insan, domuz, tavşan, köpek, tavuk, kurbağa, akvaryum balığı) ve NmU -8 (domuz, köpek) ve NmU -9 (domuz, avuk) gibi birçok izoformu vardır [39]. İnsan NmU, kromozom 4 (4q12) üzerinde bulunan, 174 aminoasitten oluşan, ilk 34 aminoasitinde N-terminali olan NmU geni tarafından kodlanan bir peptittir [40]. Şekil 2, 3 ve 4’de NmU ve reseptörlerinin üç boyutlu yapısı gösterilmektedir.



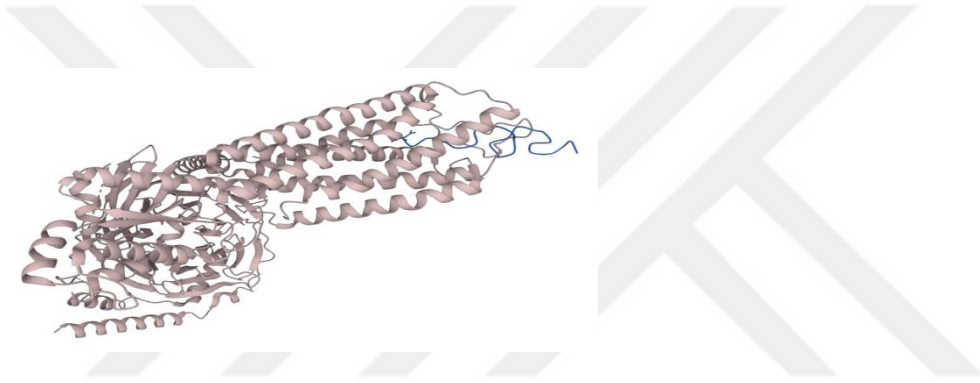
Şekil 2: Neuromedin –U proteinin 3 boyutlu yapısı

(Görüntüler proteinatlas.org’dan alınmıştır)



Şekil 3: Neuromedin U reseptör 1'in üç boyutlu yapısı

(Görüntüler proteinatlas.org'dan alınmıştır)



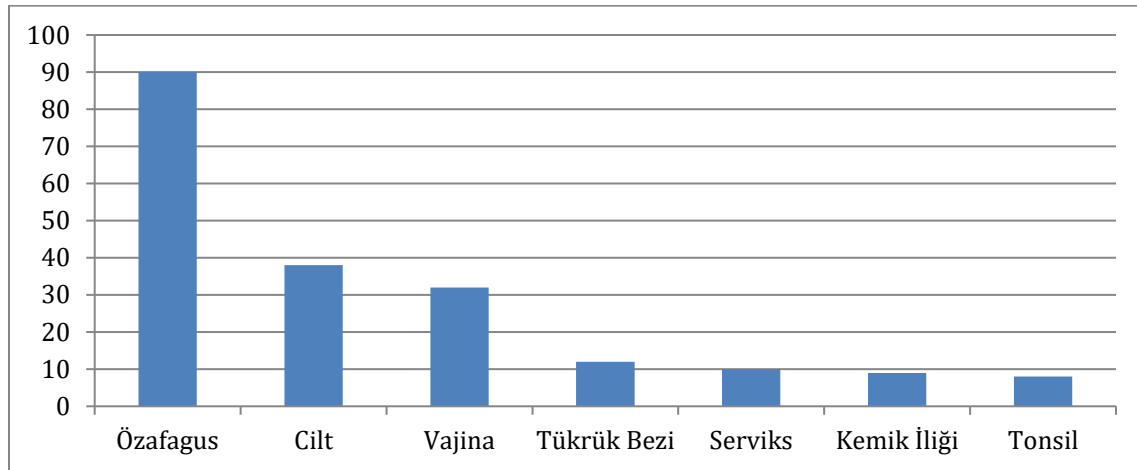
Şekil 4: Neuromedin U Reseptör 2'nin 3 boyutlu protein yapısı

(Görüntüler proteinatlas.org'dan alınmıştır)

7.2.2. Organ ve Doku Dağılımı

Neuromedin U başta proksimal sindirim sisteminde olmak üzere sırasıyla cilt, genital dokular, kemik iliği, endokrin doku, beyin, distal gastrointestinal sistemde yer almaktadır. Proksimal sindirim sisteminde en çok bulunduğu yer özafagus, kadın genital sistemde vajen ve serviks, kemik iliğinden sonra tonsiller, endokrin dokular arasında tiroid ve hipofiz, santral sinir sisteminde hipotalamus ve serebral korteks, distal gastrointestinal sistemde ise mide de yer almaktadır. Tablo 1'de detaylı doku dağılım grafiği verilmiştir [41].

Tablo 1: NmU'nun başlıca dağıldığı dokular



(Veriler nTPM -milyon başına transkript olarak verilmiştir)

7.2.3. Reseptörleri

Şu ana kadar keşfedilen iki adet reseptörü mevcuttur; NmUR1 ve NmUR2. NmUR1 genellikle periferde, özellikle mide, ince barsak ve pankreasta, NmUR2 ise santral sinir sisteminde, özellikle substantia nigra, medulla oblongata, pontin retiküler formasyon ve talamus da bulunmaktadır [37]. Hem NmUR1 hem de NmUR2, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHSR) ve nörotensin reseptörünün (NTSR) homologları olarak keşfedildi, ancak ghrelin, nörotensin, farklı nöromedin türleri ile test edilerek, NmUR1 ve NmUR2'nin NmU ve NmS (Neuromedin S) ligandları olduğunu gösterdi [42]. İlginç bir şekilde, NmU reseptörü ile onun ligandı arasındaki sinyali, NmUR1 ve NmUR2 eksprese edilmeyen hücrelerde de tespit edildi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, Takahashi ve ark., büyüme hormonu salgılatıcı reseptör 1b (GHSR1b) ve nörotensin reseptörü 1'in (NTSR1) oluşturduğu heterodimerin, NmU ile ilişkili sinyal yolağına dahil olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, gelecekte başka NmU reseptörlerinin bulunabileceğini göz ardı etmemek gerekir. [43].

Şu anda bilinen tüm NmU reseptörleri NmUR1, NmUR2, NmUR2S ve GHSR1b/NTSR1 aittir. G-protein-bağlı reseptör (G-PCR) ailesinin üyesidir. Lokalizasyonu membrandır. NmUR2S hariç, diğer reseptörlerin, ligand bağlanmasından sorumlu ekstraselüler bir N-terminali, yedi transmembran alanı ve bir hücre içi C-terminaline sahiptirler [42].

İki klasik NmUR'u karşılaştırdığımızda, NmUR2, NmUR1'den daha kısa bir intraselüler alana, daha uzun bir C-ucuna sahiptir. NmUR2'nin trunkat varyantı, (altıncı transmembran bölgesi ve üçüncü ekstraselüler loop eksik) NmUR2S nedeniyle, hem N- hem de C-terminalleri ile yalnızca altı transmembranöz alan oluşturur ve ekstraselüler olarak lokalizedir [44]. NmU reseptör Gs, Gi ve Gq alt birimleri üzerinden fonksiyon gösterir. G α s alt birimlerinin uyarılması adenilat siklazı aktive ederken, G α i alt birimlerinin uyarılması bunun

inhibisyonuna yol açar. G α q alt birimlerinin uyarılması fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eder. NmUR1 ve NmUR2'nin ikisi de sinyal yolağı olarak inositol fosfat ve kalsiyumu kullanır [45] Willars'ın grubu, NmU'nun fizyolojik koşullar altında NmUR reseptörlerine geri dönüşümsüz olarak bağlandığını, bunun da, NmUR'lerin desensitizasyonuna ve internalizasyonuna azalmış hücre yanıtına yol açtığını gösterdi [46].

7.2.4. Fizyolojik Özellikler

7.2.4.1. Kan Basıncı

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, NmU'nun kardiyak ya da vasküler sistemde reseptörleri yer almamışına rağmen, intravenöz NmU uygulamasından sonra kan basıncının arttığı tespit edilmiştir [47].

7.2.4.2 Mide Boşalması

NmU, besin alımının ardından midedeki enteroendokrin hücreler tarafından salınarak, midenin boşalma hızını yavaşlatır. Anoreksijenik etkiden dolayı gıda alımının azalmasına da neden olmaktadır [48].

Fareler ile yapılan bir deneyde, uzun süreli açlık sonrasında özel hazırlanmış diyetle beslenen farelere ötenazi yapılmış ve gastrointestinal sistemleri çıkartılmıştır. NmU enjekte edilen denek grubunda kontrol grubuna göre mide boşalmasında gecikme ve besin içeriğinin ilerlemesinde yavaşlama tespit edilmiştir [49].

7.2.4.3. Kas Kasılması

NmU, kaslarda kasılma özelliğini gastrointestinal sistemde gözükmemektedir. NmU, gastrointestinal sistemde proksimal kısımda daha yoğun yerleşimli bulunmaktadır. Proksimal sistemde daha çok özafagusta bulunurken, distal segmentte ise en çok midede yer alarak, kasılma fonksiyonunu üstlenmektedir [50].

7.2.4.4. Anoreksi

NmU, pankreastan insülin sekresyonunu beta hücrelerinde mitokondrial disfonksiyon yaparak baskılamaktadır[51]. Vagus sinirindeki afferent yollar üzerinden de insülin sekresyonunu inhibe etmektedir [52]. Deney hayvanlarında yapılan NmU blokajında hayvanlarda kilo alımı

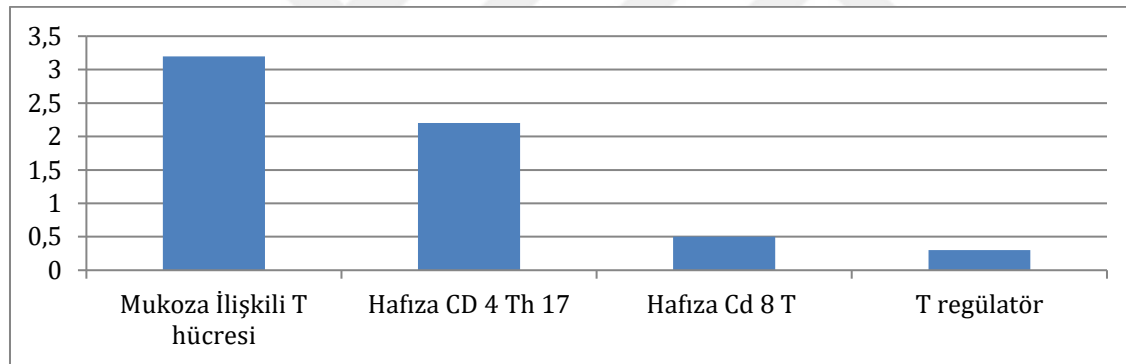
olduğu tespit edilmiştir [6]. Sıçanlar üzerinde yapılmış olan başka bir çalışmada ise aşırı yeme özelliği olan hayvanlarda düşük NmU seviyeleri tespit edilmiştir [53].

7.2.4.5. İnflamasyon

NmU ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan bir çalışmada enterik hücrelerdeki NmUR-1 reseptör üzerinden sitokin aktivasyonu tespit edilmiştir [54].

Hayvan deneylerinde, intratekal olarak verilen NmU sonrası hiperaljezi görülmesi, santral inflamasyon etyolojisinde de rol alabileceğini göstermektedir [55]. Tip2 doğal lenfoid hücre (ILC2) aktivasyonunda ve alerjik astım patogenezinde ve tip 2 hipersensitive reaksiyonlarında rol oynadığı görülmektedir [56] [57]. NmU inflamasyonda birçok yolak kullanmaktadır. İnflamasyondaki mekanizmaların daha da aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Tablo 2’de ise NmU’nun immün sistem hücrelerindeki dağılımı verilmiştir.

Tablo 2: Neuromedin U’nun başlıca immün sistemde salgılandığı hücreler

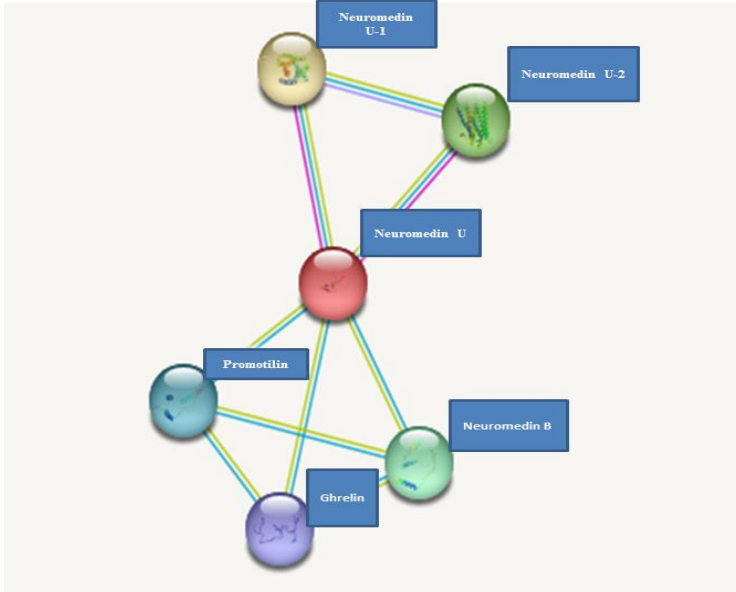


(Veriler nTPM olarak verilmiştir)

7.2.4.6. Fizyolojik ve Gen Düzeyinde Etkileşimler

Neuromedin U’nun hormonal etkileşiminde iştah açıcı Ghrelin ve Promotolin ile genomik komşuluğu bulunmaktadır. Aynı zamanda bu iki hormonla yayın analizlerinde (metin madenciliğinde) ilişki tespit edilmiştir. Promotilin Sindirimler arası gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve dolaylı olarak duodenal ve kolon düz kaslarının ritmik kasılmasına neden olur

İştahı düzenleyici hormon Ghrelin, GHSR1 ligandı Ghrelindir. Hipofizden büyüme hormonunun salınmasını sağlar. İştah açıcı etkisi vardır, yağlanmayı tetikler ve mide asidi salgısını uyarır. Büyüme düzenlemesinde yer alır. Neuromedin U’nun diğer hormonlar ile etkileşimi Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5: Neuromedin U'nun diğer hormonlarla etkileşim ağı
(Görüntüler proteinatlas.org'dan alınmıştır)

KRTAP5-9 (Keratin Associated Protein 5-9) geni ile en yüksek genomik düzeyde NmU'nun etkileşimi mevcuttur. Saç keratin ara filamanları ve keratin ile ilişkili proteinlerden oluşan, filamanlar arası bir matris içine gömülerek; disülfid bağıyla çapraz bağlanma yoluyla fonksiyon gösteren, keratin üzerine etki eden bir gendir. NmU ile testiküler doku düzeyinde gen ilişkisi bulunmaktadır [58].

7.2.4.7. Kanser Patofizyolojisi

NmU'un malignite patofizyolojisinde birden çok mekanizma rol oynamaktadır. Örneğin, akut miyeloid lösemide AML hücreleri, NmU, NmU1R'nin aynı kökenli reseptörünü eksprese etti ve yeni bir otokrin döngünün varlığını ortaya koydu. NmU1R'nin bağlanmasıyla hücre içi Ca^{++} (Kalsiyum) akışını indükledi [59]. NmU ekspresyonunun Myb (Miyeloblastosis) NmU/NMU1R'in miyeloid lösemi hücrelerinde büyümeyi teşvik eden bir otokrin döngüsü oluşturduğunu göstermektedir [60]. NmU'nun hücre büyümesini uyardığı mekanizma tam olarak net değildir, ancak muhtemelen Myb inaktivasyonunun neden olduğu hücre döngüsü ilerlemesindeki bloktan hücrelerin kurtarılmasıyla gerçekleştirilir. Bu, sonuçta hücreler NmU'ya maruz kaldığında ölçtüğümüz hücre içi Ca^{++} akışı tarafından tetiklenen olaylardan etkilenebilir. NmU1R'yi geçici olarak eksprese eden CHO (Chinese hamster ovary), HEK-293 (Human Embriyonic Kidney 293 cell) ve COS-7 (CV-1 origin with SV40 genes) NmU ile tedavi edildiğinde, hücre içi Ca^{++} akışında bir artışın yanı sıra toplam inositol fosfat seviyelerinde bir artış gözlemlenir. [61].

Malignite ilişkili kaşeksilerde TNF- α patogenezen esas sorumlu faktör olarak göze çarpmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde NmU seviyelerinde gözlenen yüksekliğin patofizyolojik önemi hususunda kanıtlanmış bir açıklama mevcut değildir. NmU'nun kanser kaşeksisindeki muhtemel mekanizma G-protein reseptörlerden olan G_s(G stimülatör) subunitine bağlanarak etki gösterdiği için bu reseptör üzerinden etkileşime giren başta GHRH(Growth-hormone-releasing hormone), TSH (thyroid stimulating hormone), CRH(Corticotropin-releasing hormone), ACTH(Adrenocorticotropic hormone), GnRH(Gonadotropin hormone-releasing hormone), FSH(Follicle-stimulating hormone), LH(Luteinizing hormone), Histamin₂, Glukagon, Dopamin₁₋₅ gibi birçok hormon ile etkileşime girebilmektedir. Ayrıca protonkogenler, sinyal yolakları ve transkripsiyon faktörleri üzerinden de etki gösterebilmektedir [62].

Lösemide c-myb (c-myeloblastosis), mesane kanserinde RHOGDI2 (rho-guanin difosfat inhibitör), akciğer kanserinde FOXM1 (Forkhead Box Protein M1) ve MYCN (myelocytomatosis), endometrial kanserde HYAL2 (Hyaluronidase-2) ve ITGA1 (Integrin Subunit Alpha 1), meme kanserinde WNT (Wingless-related integration site) ve TGF-B (Transforming Growth Factor-beta) üzerinden etkileşimdedir [63].

Yapılan bir çalışmada pankreas duktal adenokanserli hastalarda serum seviyesinin yüksek olduğu ve rezeksiyon sonrası ise kanda seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir [63].

Her 2 pozitif meme kanseri hücrelerinde, ekzojen NmU verilmesi sonucunda tirozin kinaz inhibitörü olan ilaç grubuna direnç geliştiği ve her2 ekspresyonun arttığı tespit edilmiştir. İn vivo deneylerde ise ekzojen NmU uygulamasının metastazlara yol açtığı tespit edilmiştir [64].

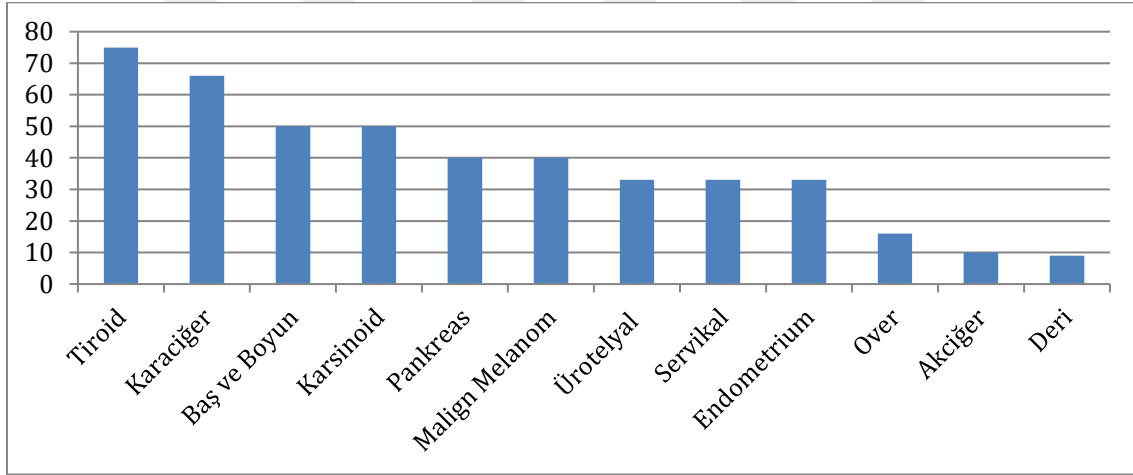
NmU, endometriyal kanser hücrelerinin çoğalmasını sağlamaktadır. Endometrial kanserde, NmU yolağı aktive olduğunda, integrin alfa ve CD44 gibi çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış meydana gelmektedir. Dolayısıyla NmU sinyali *in vitro* veya *in vitro* alındığında hücrelerin motilite ve proliferasyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. NmU'nun EGFR (epidermal growth factor receptor) ve TGF- β (Transforming growth factor- β) gibi EMT (epitelyal mezenkimal geçiş) üzerine etkili faktörler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir [65].

NmU'nun aşırı ekspresyonunun birçok farklı kanser türünde kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu görülmüştür [66]. Çünkü NmU aşırı ekspresyonu tümör oluşumunu ve yayılımı arttırıp, yüksek ihtimalle de kaşeksiye neden olduğu gösterilmiştir. Daha da ilginç meme ve

akciğer kanserlerinde HER2 (Human epidermal growth factor receptor) reseptörüne etkili olan kemoterapötiklere (lapatinib, trastuzumab, neratinib ve afatinib) dirençli ve duyarlı olan hastalar incelendiğinde, dirençli vakalarda NmU mRNA'nın artmış ekspresyonu ve salgılanması görülmüştür.

Bu durum da ilaçlara dirençli maligniteler de direnç gelişiminden sorumlu olabileceğini düşündürmüştür [67]. Klasik NmUR'lara ek olarak, Lin et. al., over kanserinde bir NmUR2 splice varyantı olan NmUR2S'de üçüncü ekson eksikliğini ortaya çıkardı. NmUR2S'nin ekspresyonu, diğer çeşitli kanser hücre dizilerinde de tespit edildi [44]. Tablo 3'de ise NmU'nun hangi kanserlerde seviyesinin yükseldiğini göstermektedir.

Tablo 3: Neuromedin U seviyesinin yüksek olduğu kanserler



(Veriler nTPM olarak verilmiştir)

8. GEREÇ VE YÖNTEM

8.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Çalışma, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 07 /07/ 2021 tarih ve 2011-KAEK-25 2021/07-20.no'lu kararı ile 07/07/2021- 01/02/2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu olarak hastanemiz Dahiliye ve Onkoloji poliklinik ve servislerine başvuran hastaların içerisinde, çalışmanın kriterlerine uyan hastalar arasından, çalışmayı kabul edenler dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden aydınlatılmış gönüllü onam belgesi alındı.

Hastaları araştırmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Çalışmaya dahil etme kriterleri

- 1- Malignite olması
- 2- Yeni tanı olması
- 3- Kilo kaybı olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1- Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılamamak
- 2- Çalışmayı anlayıp kabul edebilecek bilinç düzeyine sahip olmayanlar ve çalışmaya katılmak için gönüllü onam vermeyenler
- 3- Kemoterapi almak
- 4- Mukozit veya aft olması
- 5- Demansif nörolojik bulguları olması
- 6- İntestinal obstrüksiyon yapabilecek kitlesi olması
- 7- Gastrointestinal sistem malignitesi olması
- 8- Hipotiroidisi olması

8.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kriterlerini karşılayan hastaların, ayrıntılı aile ve kişisel hikayelerinin alınmasını takiben fizik muayeneleri yapılarak kan basıncı ve antropometrik ölçümleri yapıldı.

Ağırlık ölçümleri Tanita® ile yapıldı. BKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Vücut yağ oranı biyoelektriksel analiz prensibi ile total beden analizi yapabilen Tanita® cihazı kullanılarak ölçüldü.

Demografik verileri içeren formu (Ek-1), Beck Depresyon Anketi (Ek-2) ve Hasta Sağlık Anketi (Ek-3) doldurmaları istendi.

Katılımcılardan takiplerinde rutin olarak istenen tetkiklerinin (Hemogram, BUN, Kreatinin, AST, ALT, Lipid Paneli, TNF a, TSH) yanında NmU düzeyi çalışılması için 8 saatlik açlık sonrası venöz kan alınarak ve santrifirüj edilerek, ayrılan serum -80 derecede etiketlenerek çalışılacağı zamana kadar muhafaza edildi.

8.3. KULLANILAN LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Çalışmaya dahil edilen herkesten AKŞ, kreatinin, AST, ALT, lipid parametreleri, hemogram, TSH, NmU seviyelerinin ölçümü için 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği alındı. NmU hariç diğer ölçümler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında yapıldı. NmU ve TNF- α ölçümü için ayrı olarak alınan 2 tüp kan, öncelikle 4000 rpm hızda santrifüj edildi. Daha sonra serumlar 1, 5 cc eppendorf tüplerine koyularak -80 derecede saklandı. Çalışmamızda serum NmU ve TNF- α düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) metoduyla çalışıldı. Human Neuromedin U kiti kullanılarak (duyarlılık:0,084 ng/ml ölçüm aralığı= 0,1ng/ml-30ng/ml inter-assay varyasyon= CV<%9 intra-assay varyasyon: CV<%11) ELİSA metoduyla çalışıldı. Human TNF- α kiti kullanılarak (duyarlılık:2,827 ng/ml ölçüm aralığı= 3ng/L-900ng/L inter-assay varyasyon= CV<%10 intra-assay varyasyon: CV<%12) ELİSA metoduyla çalışıldı.

8.4. BECK DEPRESYON ANKETİ

Beck Depresyon Anketi 1961 yılında Amerikalı psikiyatrist Aaron T.Beck tarafından geliştirilmiştir. Bu teknik günümüzde depresyonun derecesini ve değişim dinamiklerini belirlemek için en sık kullanılan psikometrik testlerden biridir. Beck kendinden öncekilerden farklı olarak, hastalardan aldıkları semptom ve şikayetleri sistematikleştirmeye odaklandı. Bu daha önce yeterince dikkat edilmeyen bir dizi önemli depresyon semptomunu tanımlamayı mümkün kıldı. BDA ‘nın gelişimi, psikolojinin gelişim tarihinde önemli bir olay haline geldi ve depresyonun hem tanısında ve hem tedavisinde önemli bir değişime öncü oldu. Beck ‘in çalışması depresyona bakış açısını değiştirmeyi başardı ve birçok profesyoneli Freud’a göre klasik depresyon anlayışından uzaklaşmaya ve hastaların kendilerinin düşünce ve duygularını daha ayrıntılı olarak incelemeye zorladı. Yetişkin ve çocuklar için birçok psikometrik anketin

temelini oluşturmuştur. 1978 'de revize hali ve 1996 'da BDA-2 olarak son hali kullanılmaktadır [68].

8.5. HASTA SAĞLIK ANKETİ

Dokuz soruluk Hasta Sağlığı Anketi (PHQ-9), 2001 yılında birinci basamakta yetişkin hastaları depresyonun varlığı ve şiddeti açısından taramak için kullanıma sunulan bir tanı aracıdır. ^{[1][2][3]} Kendi kendine uygulanan Hasta Sağlığı Anketine (PHQ) dayalı olarak depresyonu derecelendirir. ^[4] PHQ, PRIME-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders) adı verilen daha geniş ticari markalı ürün grubunun bir parçasıdır. PHQ-9'un tamamlanması 3 dakikadan az sürer ve 9 DSM-IV'ün her birini basitçe puanlar orijinal PRIME-MD'deki ruh hali modülüne dayalı depresyon kriterleri. Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastalarda depresyon taraması yapmak için sıklıkla PHQ-9'u kullanır [69]. PHQ-9, PHQ'nun 9 soruluk depresyon ölçeğidir. PHQ, 12 zihinsel ve duygusal sağlık bozukluğunu değerlendiren bir tarama aracı olan PRIME-MD'nin kendi kendine uygulanan bir versiyonudur. PHQ, 59 soruluk bir araçtır. Ruh hali (PHQ-9), anksiyete, alkol, yeme ve somatoform bozukluklar üzerine modülleri vardır. Columbia Üniversitesi'nden Dr. Robert L. Spitzer, Dr. Janet BW Williams, Dr. Kurt Kroenke ve meslektaşları PHQ'yu 1990'ların ortasında ve PHQ-9'u 1999'da Pfizer'den bir hibe ile geliştirdiler .

Yanıtların toplam toplamı, değişen düzeylerde depresyona işaret etmektedir. Puanlar 0 ile 27 arasında değişir. Genel olarak toplam 10 ve üzeri depresyon varlığını düşündürür. Aşağıda PHQ-9 toplamaları, ilişkili oldukları depresyon seviyeleri ve her bir depresyon seviyesi için önerilen tedavi listelenmiştir:

DSM-5'in tanı ölçütlerini karşılamak için PHQ-9 sorularına verilen yanıtlar kullanılarak Majör Depresif Bozukluğun geçici tanısı konulabilir. DSM-5'e göre, son 2 hafta içinde 9 belirtiden 5'i veya daha fazlasının "günün büyük bir bölümünde, hemen hemen her gün" olması ve belirtilerden birinin depresif ruh hali veya az ilgi veya zevk alma olması durumunda Majör Depresif Bozukluk olması muhtemeldir. Bir şeyler yaparken (PHQ-9'daki 1. ve 2. sorular). Herhangi bir derecede intihar düşüncesi bu kritere dahil edilir. Semptomlar ayrıca önemli sıkıntıya ve işlev kaybına neden olmalı ve semptomlar madde kullanımı veya başka bir şeyle daha iyi açıklanamamalıdır. Tıbbi veya psikiyatrik durum Başlıca işlevsellik alanlarında önemli bozulma ve/veya sıkıntı varsa "diğer" depresyon tanısı konulur. PHQ-9, Majör Depresif Sendromu teşhis etmek için kullanılabilir, ancak Majör Depresif Bozukluk, ek klinik bilgiler

kullanılarak teşhis edilmelidir (örneğin, geçmişte manik/hipomanik dönem varlığı, yas, başka ruhsal bozukluk, bir ilacın veya hastalığın etkileri).

Klinisyenler, depresyon için verilen tedavileri değerlendirmek için PHQ-9'u da kullanabilirler. PHQ-9 skorunun 10'un altına düşmesi tedaviye "kısmi yanıt" olarak kabul edilir ve PHQ-9 skorunun 5'in altına düşmesi "remisyon" olarak kabul edilir.

8.6. İSTATİSTİKSEL YÖNETİM

Bu çalışmada, gönüllü 88 hastaya ait kilo verme, depresyon, TNF- α , albümin, kreatinin, trigliserid, ürik asit, NmU ve kanser tiplerine ilişkin veriler IBM SPSS Statistics 23 paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir.

Analizler kapsamında öncelikle eksik veya yanlış veri olup olmadığı kontrol edilerek tanımlayıcı istatistiklere bakılmış, sonrasında ise çalışmanın temelini oluşturan ilişkisel analizlerde parametrik yada parametrik olmayan testlerin kullanımının belirlenebilmesi için verilere normallik analizleri yapılmış ve verilerin normal dağılıp dağılmadığı kontrol edilmiştir. Normallik testleri sonucu verilerin normal dağılmadığının görülmesi sebebiyle ilişkisel analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır.

Tüm analizlerde anlamlılık (p) değeri 0, 05 olarak belirlenmiş ve analiz sonuçlarında p değerinin 0, 05'den küçük olduğu durumlarda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu, aksi durumda ise çıkan farklılığın istatistiki olarak anlamsız olduğu kabul edilmiştir [56].

9.BULGULAR

9.1. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve özgeçmiş özellikleri

Çalışmamıza yeni tanı malignitesi olan toplamda 88 kişi katılmıştır. Tablo-4’ de çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik karakteristikleri raporlanmıştır. Çalışmaya katılanların medyan yaşı 60,5 yıl (minimum:23 – maksimum:87) olarak belirlenmiş olup; katılımcıların %37,50’si kadın, %62,50’si ise erkektir.

Medeni duruma göre incelendiğinde ise çalışmaya katılanların %88,60’ının evli, %11,30’unun ise bekâr olduğu görülmektedir. En yüksek oranda ikamet edilen ilk üç ilçe ise Yıldırım (%45,40), Nilüfer (%22,70) ve Osmangazi (%14,70) idi. Katılımcıların %47,70’i kirada otururken, oturduğu evin kendisine ait olanların oranı %43, 10 ve akrabasının evinde yaşayanların oranı ise %0,90 idi. Katılımcıların %46,55’i lise ve üzeri eğitime sahipti.

Tablo 5’de eşlik eden, aile öyküsü olarak ortaya çıkan hastalıkların ve kullanılan ilaçların dağılımı verilmiştir. Tablo 6 incelendiğinde. DM hastası olanların oranı %28,40 olup, katılımcılarda hipertansiyon gözlenme oranı %20, 45 olup yine aynı oranda katılımcının antihipertansif ilaç kullandığı belirlenmiştir.

Çalışmada oral antidiyabetik kullanım oranı ise %23,80’dir. Koroner vasküler hastalığı olanların oranı ise sırasıyla %5,60’tır.

Tablo 4: Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik verileri

	n:88
Yaş (yıl), median (min:max)	60,50(23:87)
Cinsiyet, n (%)	
<i>Kadın</i>	33 (% 37,50)
<i>Erkek</i>	55 (% 62,50)
Medeni Hal, n (%)	
<i>Bekar</i>	10(%11,30)
<i>Evli</i>	78(% 88,60)
Yaşadığı Yer, n (%)	
<i>Yıldırım</i>	40(%45,40)
<i>Nilüfer</i>	20(% 22,70)
<i>Osmangazi</i>	13(%14,70)
<i>Gürsu</i>	5(%5,60)
<i>Kestel</i>	4(% 4,50)
<i>Gemlik</i>	3(% 3,40)
<i>İnegöl</i>	3(% 3,40)
Konut, n (%)	
<i>Kira</i>	42(%47,70)
<i>Kendisine Ait</i>	38(% 43,10)
<i>Akrabasına Ait</i>	8(% 0,90)
Eğitim Durumu , n (%)	
<i>Okuryazar değil</i>	4(%4,50)
<i>İlkokul</i>	24(%27,20)
<i>Ortaokul</i>	19(%21,50)
<i>Lise</i>	23 (% 26,10)
<i>Üniversite</i>	15(%17,05)
<i>Lisansüstü</i>	3(% 3,40)

Tablo 5: Eşlik eden Hastalıklar ve Kullanılan İlaç Tablosu

EŞLİK EDEN HASTALIK	n:88, n (%)
Hipertansiyon	18 (%20,45)
Diyabetes Mellitus	25 (%28,40)
Koroner Hastalık	5 (%5,60)
KULLANILAN İLAÇ	
Oral antidiyabetik	21 (% 23,80)
İnsülin	4 (% 4,50)
Anti hipertansif/Koroner	23 (%26,10)

9.1.1.Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet ve Yaş Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı Bulgular

İlişkisel analizler öncesinde verilerin eksiksiz ve doğru olduğu kontrol edilmiş ve değişkenlere tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Bu bağlamda katılımcıların cinsiyet ve yaş değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistik bulguları Tablo 7’de olduğu gibidir. Tablo 6’ya göre; hastaların 55 tanesinin (%62, 5) kadın, 33 tanesinin (%37, 5) erkek olduğu görülmüştür. Ayrıca hastalarda en fazla 31 adet (%35, 2) ile meme kanseri vakası olduğu görülmüş olup, en fazla kilo kaybının da 34 hasta (%38, 4) da görülen 2 kg. kayıp olduğu görülmüştür.

Tablo 6: Cinsiyet ve Yaş Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı Bulgular

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Cinsiyet	Erkek	33	37,5
	Kadın	55	62,5
Kanser Türü	Meme	31	35,2
	Akciğer	19	21,6
	Over	10	11,4
	Endometrium	6	6,8
	Mesane	5	5,7
	Prostat	3	3,4
	Lenfoma	2	2,3
	Rcc	1	1,1
	Mol hidatiform	1	1,1
	Tiroid	1	1,1
	Hcc	1	1,1
	Nöroendokrin	1	1,1
	Serviks	1	1,1
	Mezotelyoma	1	1,1
	Testis	1	1,1
	Vulva	1	1,1
	All	1	1,1
	Leimiyosarkom	1	1,1
	Pankreas	1	1,1
Kilo Verme Miktarları	0,00 kg.	39	44,3
	1,00 kg.	4	4,5
	1,50 kg.	6	6,8
	2,00 kg.	34	38,6
	2,50 kg.	2	2,3
	3,00 kg.	1	1,1
	4,00 kg.	2	2,3

9.2. TANIMLAYICI ANALİZLER

Analiz edilecek verilerin normal dağılıp dağılmadığının belirlenmesi için Normallik Analizleri yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 7’de belirtilmiştir. Yapılan normallik analizleri kapsamında; Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testlerine göre ölçeklerin normal dağıldığı ($p < 0,05$) görülmesine karşın değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarına karar verilirken, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerlerine de bakılmalıdır. Bu bağlamda Tabachnik ve Fidell (2013)’e göre; çarpıklık ve basıklık değerlerinin -1,50 ile +1,50 arasında olması durumunda, dağılımın normal kabul edilebileceği belirtilmektedir. Bu sebeple kilo verme verileri dışında kalan tüm değişkenlerin normal dağılmadığı görülmüştür.

Tablo 7: Ölçeklerin Normallik Analizi Bulguları

Ölçekler	Kolmogorov-Smirnov P	Shapiro-Wilk P	Çarpıklık	Basıklık
TNF- α	0,000	0,000	3,359	13,157
NmU	0,000	0,000	3,583	14,039
Depresyon	0,000	0,000	1,986	5,155
Kilo verme	0,000	0,000	0,321	-0,859
Albümin	0,000	0,000	6,359	42,659
Kreatinin	0,000	0,000	4,410	22,145
Trigliserid	0,000	0,000	1,557	3,114
Ürik asit	0,000	0,000	7,228	60,046

9.3. KAŞEKSİ KRİTERLERİNE GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kaşeksi son 6 ayda %5 kilo kaybı, veya VKI < 20 ’ye ek olarak %2 kilo kaybı olarak ifade edilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar bu iki kriteri karşılamamaktadır. Tablo 8’de VKI’ye göre sınıflandırma ve tablo 9’da ise kilo verme yüzdelerine göre sınıflandırma yapılmıştır. NmU’nun anoreksijenik etkisinden dolayı kanser ilişkili kilo kaybı istatistiksel olarak diğer tablolarda değerlendirilmiştir.

Tablo 8: Hastaların VKİ'ye göre sınıflandırılması

VKİ	KİŞİ (n:88)	ORAN (%)
<20	0	% 0
20- <25	22	% 25
25- >30	42	% 47
30- >35	20	% 22
35- <40	4	% 4

Tablo 9: Hastaların kilo verme yüzdelerine göre sınıflandırılması

HASTA SAYISI (n)	KİLO VERME ORANI (%)
40	%0
8	%1 - %1,99
29	%2 - %2,99
8	%3 - % 3,99
3	%4 - < % 5

9.4. TNF-ALFA İLE NEUROMEDİN U ARASINDAKİ İLİŞKİ

Normallik testleri sonucunda verilerin normal dağılım göstermediğine karar verilmesi sebebiyle, değişkenler arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenebilmesi için yapılan Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. Bu bağlamda TNF- α ile NmU arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda; TNF- α ile NmU arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir etki vardır. Yani hastaların TNF- α değerleri arttığında NmU değerlerinin de arttığı ve bu artış oranının 0, 720 olduğu görülmüştür. Diğer bir deyişle TNF- α değeri 1 birim arttığında NmU değeri 0, 720 birim artacaktır. Bu pozitif ilişki tam tersine olacak şekilde de geçerlidir.

9.5. KİLO VERME İLE LABORATUVAR TETKİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hastaların kilo verme durumları ile TNF- α , depresyon, albümin, kreatinin, trigliserid ve ürik asit arasındaki korelasyona ait bulgular Tablo 10'da olduğu gibidir.

Tablo 10: Kilo Verme ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyona Ait Bulgular

	Kilo verme	
	Korelasyon	P
TNF- α	0,229	0,032
NmU	0,360	0,046
Depresyon	0,248	0,020
Albümin	-0,002	0,986
Kreatinin	-0,061	0,571
Trigliserid	-0,226	0,034
Ürik asit	-0,109	0,313

Tablo 10'a göre, kilo verme ile TNF- α , NmU ve depresyon değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon ilişkisi, kilo verme ile trigliserid değerleri arasında ise anlamlı ve negatif bir korelasyon ilişkisi olmasına ($p < 0,05$) karşın kilo verme ile albümin, kreatinin ve ürik asit değerleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktur ($p > 0,05$). Bu bağlamda; hastaların kilo verme miktarları arttığında TNF- α değerinin 0,229 oranında arttığı, NmU değerinin 0,360 oranında arttığı, depresyon değerinin 0,248 oranında arttığı ve trigliserid değerinin ise 0,226 oranında azaldığı görülmüştür. Bu ilişkiler tam tersine olacak şekilde de geçerlidir.

9.6. MEME KANSERİNDEKİ KİLO KAYBI İLE TNF- ALFA İLE NEUROMEDİN U DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışma kapsamında en çok rastlanan iki kanser türü olan akciğer ve meme kanseri tanısı konulan hastalara ait veriler ayrıca analiz edilmiştir. Bu bağlamda meme kanseri tanısı konulan 31 hastada TNF- α ve NmU değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Bu bağlamda; TNF- α ile NmU değerleri arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir etki vardır. Yani hastaların TNF- α değerleri arttığında NmU değerlerinin de arttığı ve bu artış oranının 0,720 olduğu görülmüştür. Diğer bir deyişle TNF- α değeri 1 birim arttığında NmU değeri 0,720 birim artacaktır. Bu pozitif ilişki tam tersine olacak şekilde de geçerlidir.

Ayrıca meme kanseri teşhisi konulan hastaların kilo verme durumları ile TNF- α ve NmU değerleri arasındaki korelasyona ait bulgular Tablo 11'de olduğu gibidir.

Tablo 11: Meme Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Kilo Verme ile TNF- α ve NmU Değerleri Arasındaki Korelasyona Ait Bulgular

	Kilo verme	
	Korelasyon	P
TNF- α	0,274	0,136
NmU	0,360	0,046

Tablo 11'e göre, meme kanseri tanısı konulan hastaların kilo verme durumları ile NmU değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon ilişkisi olmasına ($p<0,05$) karşın TNF- α değerleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktur ($p>0,05$). Bu bağlamda; hastaların kilo verme miktarları arttığında NmU değerinin 0,360 oranında arttığı görülmüştür. Bu ilişkiler tam tersine olacak şekilde de geçerlidir.

9.6. AKCİĞER KANSERİNDEKİ KİLO KAYBI İLE TNF- α İLE NEUROMEDİN U DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hastalar arasında en çok rastlanan ikinci kanser türü olan akciğer kanseri tanısı konulan 19 hastanın, TNF- α ve NmU değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda; TNF- α ile NmU arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir etki vardır. Yani hastaların TNF- α değerleri arttığında NmU değerlerinin de arttığı ve bu artış oranının 0,641 olduğu görülmüştür. Diğer bir deyişle TNF- α değeri 1 birim arttığında NmU değeri 0,641 birim artacaktır. Bu pozitif ilişki tam tersine olacak şekilde de geçerlidir.

Ayrıca akciğer kanseri teşhisi konulan hastaların kilo verme durumları ile TNF- α ve NmU değerleri arasındaki korelasyona ait bulgular Tablo 12'de olduğu gibidir.

Tablo 12: Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Kilo Verme ile TNF- α ve NmU Değerleri Arasındaki Korelasyona Ait Bulgular

	Kilo verme	
	Korelasyon	P
TNF- α	0,473	0,041
NmU	0,130	0,594

Tablo 12'ye göre, akciğer kanseri tanısı konulan hastaların kilo verme durumları ile TNF- α değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon ilişkisi olmasına ($p<0,05$) karşın NmU

değerleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktur ($p>0,05$). Bu bağlamda; hastaların kilo verme miktarları arttığında TNF- α değerinin 0,473 oranında arttığı görülmüştür. Bu ilişkiler tam tersine olacak şekilde de geçerlidir [70].



10. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser günümüzde en büyük sağlık problemleri arasında gösterilmektedir. Başta akciğer, pankreas, hepatosellüler kanser, meme kanseri, akut myeloid lösemi olmak üzere birçok malignitenin anoreksijenik etkisi mevcuttur. Malignitelerin seyrinde görülen kilo kayıplarının patofizyolojisinde organik, mekanik ve biyokimyasal birçok faktör tanımlanmıştır. Anoreksi, malignitenin kendisinden de kaynaklanabileceği gibi, maligniteye sekonder gelişen depresyon, tümörün yükü, hastanın aldığı kemoterapitikler, tümör veya ilacın verdiği bulantı hissi, tümörün yerleşim yeri ve ek hastalıklar gibi birçok farklı sebepten meydana gelebilir.

Kanser insidansının dünya çapında artmasıyla beraber neoplazi hastalarında %40 ile %80 arasında değişebilen malnutrisyon prevelansı da görülmektedir [71]. Kanser hastalarında ölümlerin %20'si, malignitesinden dışındaki, yetersiz beslenme ve bunun komplikasyonlarının sonucunda meydana gelmektedir [72].

Hastalarda kaşeksiye en çok yol açan malignite tipi gastrointestinal sistem kökenli olanlardır. Görülme sıklığına göre kolon ,mide ve özafagus kanserleri hastalarda ciddi kilo kaybına neden olmaktadır [73]. Malignensi hastalarında tedaviye başlamadan önce nutrisyonel risk açısından mümkün olduğunca erken değerlendirilerek, uygun nutrisyon desteği sağlanmalıdır [74]. Enerji gereksinimi olarak mobil hastalar için günde 30-35 kcal/kg'dır. Malignensi hastalarının optimum azot desteği net olarak nonesansiyel amino asit ihtiyacı artmakta olup protein gereksiniminin minimum 1 g/kg/gün olması önerilmektedir. Protein metabolizmasındaki gibi kanser hastalarının alması gereken optimal karbonhidrat ve yağ miktarı da bilinmemektedir [75]. Kanser hastalarında kaslar tarafından glukoz alımında ve glukoz oksidasyonunda bozulma meydana gelmektedir. Yağların kullanımı ise artmış olarak görülmektedir. Bu nedenle yüksek yağ/karbonhidrat oranının faydalı olabileceği öngörülmektedir. Karbonhidrat /protein dışı enerji oranı %55-65 ve yağ oranı ise %35-45'i olmalıdır [76].

Malignite ilişkili kaşeksilerde birçok sitokin tanımlanmıştır. IL-1, IL-6, TNF- α gibi bir dizi pro-inflamatuar sitokin, kanser ilişkili kaşeksinin patofizyolojisinde önemli role sahiptir. TNF- α , glikojen, protein, lipid sentezinde azalmaya neden olurken, glukoneogeneizde artış, yağ dokusu kaybı ve proteoliz yaparak kaşeksiye neden olmaktadır. [77].

TNF-a, aktive makrofajlar CD4⁺ lenfositler, nötrofiller, eozinofiller, nöronlar ve mast hücreleri gibi diğer birçok hücre türü tarafından salınır. TNF- α , CRH seviyesini artırır ve gıda alımını

azaltır. Ayrıca glikoza duyarlı olan nöronların ateşlenmesini artırır ve gıda alımının azalmasına neden olur [78]. TNF- α kas katabolizmasında kendi Tip 1 reseptörüne bağlanarak, mitokondri içinde oluşan reaktif oksijenizasyonu artırarak, nükleer faktör- κ B'yi aktive eder. Daha sonra aktive NF- κ B, ubikuitin /proteazom yolunun aktivitesini artırır ve protein katabolizmasını hızlandırır [79]. TNF- α miyoblast farklılaşmasını da inhibe etmektedir [80]. Kas katabolizması üzerine TNF- α 'nın apoptozis yaparak etki ettiğine dair yeterli kanıt yoktur [81]. İn vitro sıçan kasları eksize edilerek yapılan deneylerde suprafizyolojik TNF- α uygulanması sonucunda, protein yıkımında tespit edilebilir bir değişiklik sağlanmadı [82]. Dolayısıyla TNF- α 'nın protein kaybını doğrudan uyarmadığı düşünülmektedir [83]. Başka bir hücre kültürü ile yapılan çalışmada TNF- α , kas protein içeriğinde zaman ve konsantrasyona bağlı bir azalmayı ve miyozin ağır zinciri başta olmak üzere kas yapısına özgü diğer proteinlerin de kaybına neden olmaktadır [84].

Miyositler üzerindeki TNF- α 'nın etkisini azaltmayı deneyen bir çalışmada, kas hücreleri üzerinde farmakolojik insülin seviyeleri sağlandığında miyozin kaybı olmadığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise miyosit farklılaşmasını arttırmak için kollajen IV ve hücreler arası matriks proteinleri kullanıldığında, TNF- α 'nın katabolik etkilerine karşı direnç tespit edildi [85]. Antioksidanların ve nitrik oksit sentezinin bloke edilmesi, TNF- α kaynaklı kaşeksisi olan bir fare modelinde kas kaybını önlemiştir [86].

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde NmU seviyelerinde gözlenen yüksekliğin patofizyolojik önemi hususunda kanıtlanmış bir açıklama mevcut değildir. NmU'nun kanser kaşeksisindeki muhtemel mekanizma G-protein reseptörlerden olan G_s subunitine bağlanarak etki gösterdiği için bu reseptör üzerinden etkileşime giren başta GHRH, TSH, CRH, ACTH, GnRH, FSH, LH, Histamin₂, Glukagon, Dopamin₁₋₅ gibi birçok hormon ile etkileşime girebilmektedir. Ayrıca protonkogenler, sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri üzerinden de etki gösterebilmektedir. Lösemide c-myc, mesane kanserinde RHOGDI2, akciğer kanserinde FOXM1 ve MYCN, endometrial kanserde HYAL2 ve ITGA1, meme kanserinde WNT ve TGF-B üzerinden etkileşimdedir [63].

Bu çalışmamızda, bazı kanser türlerinde önemi net aydınlatılamayan NmU düzey yüksekliklerinin malignite ilişkili kaşeksi ve TNF- α düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Çalışmamızda her katılımcının kilo kaybı seviyesi not edilerek anketler yapıldı. NmU ve TNF- α seviyeleri ile istatistiksel olarak kıyaslandı. Meme ve akciğer kanseri tanısı konulan hastaların TNF- α ve NmU değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğu

görülmüştür. Hastaların TNF- α değerleri arttığında NmU değerlerinin arttığı görülmüştür. Diğer kanser subtipleri ile TNF- α ve NmU arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Akciğer kanseri tanısı konulan hastaların kilo verme durumları ile TNF- α değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon ilişkisi olmasına karşın NmU değerleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktur.

NmU molekülünün yarı ömrü 5 dakikadan daha azdır [87]. Yarı ömrü kısa olduğundan albümin ile konjuge edilerek, farelere enjekte edildiği bir çalışmada kan glukoz seviyesini düşürdüğü ve anoreksijenik etki gösterdiği tespit edilmiştir [88]. Farelere transnazal yolla verilen NmUR2 reseptör agonisti sonrası, farelerde kilo artışının baskılandığı görülmüştür [89]. Başka bir çalışmada NmU nöropeptidine polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilerek, obez farelere enjekte edilerek, bu farelerde güçlü anoreksijenik etki oluşturmuştur [90]. Howard ve arkadaşları, farelerin intraserebroventriküler alana NmU enjeksiyonu yapıldığında hipofajiye yol açtığı tespit edildi. 48 saat açlık sonrasında ventromedial hipotalamusta, NmU ekspresyonu azaldı [61]. Bu anoreksijenik etki, çalışmamızda meme kanserli hastalardaki kilo kaybı seviyelerinin NmU ile korele olması, diğer yapılan çalışmaların sonucunu pekiştiren bir sonucu elde ettiğimizi göstermiştir.

Özafagus skuamöz hücreli kanserde, NmU hipermetilasyon ile gen ekspresyonunda bir azalma meydana gelmektedir. Sağlıklı dokularda ise bu fenomen görünmemektedir. NmU'daki bu baskılanma tümör aktivasyonu yaptığından dolayı, NmU bir tümör supressör olarak değerlendirilmektedir [91]. Fakat gastrointestinal sistem malignitelerinin başlı başına kendileri anoreksijenik etki yaptığından dolayı bizim çalışmamıza özafagus maligniteleri dahil edilmemiştir.

Murin mikrogliasında NTSR1 (Neurotensin Receptor 1), TNF- α ve IL-1- β düzeyini artırır. NmU gibi G-protein bağlı bir reseptördür. (GPCR). İntraselüler kalsiyum miktarını artırır. NTSR1, HTC116 (Human Colorectal Carcinoma)'da hücre göçünü 3 kat artırmaktadır [92]. GHSRB 1b (Ghrelin receptor /Growth hormone secretagogue reseptör 1) Ghrelin'in truncut bir formu olup, işlevsel olmayan bir reseptördür. Birçok kanser türünde bu reseptör aktivasyonun arttığı tespit edilmiştir. Akciğer kanserinde ise NTSR1 (Neurotensin Receptor 1) /GHSRB1 heterodimerin cAMP miktarını artırdığı ama kalsiyum mobilizasyonunu artırmadığı tespit edilmiştir. NmU cAMP miktarını arttırarak kanser hücresi büyümesini artırmaktadır [93].

Bizim çalışmamızda ise akciğer kanserli hastalardaki TNF- α seviyelerinin doğru orantılı olması, NTSR1 ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Neuromedin u birçok kanser türünde epitelyal mezenkimal geçişe neden olarak, kanser hücrelerinde tümör geçişini tetikleyerek metastaz ile ilgili bulunmuştur [94].

Ayrıca HER2 pozitif meme kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılan tirozin kinaz inhibitör direncine neden olmaktadır [95]. Endometrial kanserlerde ise NmU hücre proliferasyonunu ve hücre göçünü özellikle epidermal ve mezenkimal alanlarda bulunan, hücre adezyon molekülleri üzerinden gerçekleştirmektedir. TGF- β ve EGFR ile NmU'nun etkileşimi üzerinden metastazlar gerçekleşmektedir. Aynı mekanizma ile meme kanserinde de etki göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise meme kanseri tanısı konulan hastaların kilo verme durumları ile NmU değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Renal kanserlerde NmU prognoz açısından biyobelirteç olarak önerilmektedir [94].

Çalışmamızda kansere yönelik kaşeksi tespit edilmemiş olursa da NmU'nun anoreksijenik özelliğinden dolayı kilo kaybı üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Meme kanseri hastalarında kilo kaybı seviyeleri ile serum NmU plazma konsantrasyonunun TNF- α ile korele olduğu tespit edildi. Kanser ilişkili anorekside NmU'nun birden çok mekanizma ile etki gösterdiğini ve hala patofizyolojisinin net olmadığı tespit edilmiştir. Bundan dolayı ilerleyen dönemlerde NmU ilişkili ajanlar kanser ilişkili anoreksi tedavisinde kullanılabilir.

11.KAYNAKLAR

1. von Haehling, S. and S.D. Anker, Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010. 1(1): p. 1-5.
2. von Haehling, S. and S.D. Anker, Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014. 5(4): p. 261-3.
3. Nakazato, M., et al., A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001. 409(6817): p. 194-8.
4. Zhang, H.H., et al., Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*, 2002. 51(10): p. 2929-35.
5. Kangawa, K., et al., Neuromedin K: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun*, 1983. 114(2): p. 533-40.
6. Hanada, R., et al., Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway. *Nat Med*, 2004. 10(10): p. 1067-73.
7. Takahashi, K., et al., The neuromedin U-growth hormone secretagogue receptor 1b/neurotensin receptor 1 oncogenic signaling pathway as a therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res*, 2006. 66(19): p. 9408-19.
8. Ukovic, B. and J. Porter, Nutrition interventions to improve the appetite of adults undergoing cancer treatment: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 2020. 28(10): p. 4575-4583.
9. Romero-Corral, A., et al., Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes*, 2008. 32(6): p. 959-66.
10. Martin, L., et al., Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*, 2015. 33(1): p. 90-9.
11. Laurencikienė, J., et al., NF- κ B is important for TNF- α -induced lipolysis in human adipocytes. *J Lipid Res*, 2007. 48(5): p. 1069-77.
12. Bozzetti, F., Nutritional support of the oncology patient. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2013. 87(2): p. 172-200.
13. Vinci, E., et al., Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *European journal of internal medicine*, 2005. 16(6): p. 419-423.
14. Kraft, M., et al., L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)-a randomized multicentre trial. *Nutrition journal*, 2012. 11(1): p. 1-6.
15. May, P.E., et al., Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *The American journal of surgery*, 2002. 183(4): p. 471-479.
16. Engelen, M., et al., High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 2015. 26(9): p. 1960-1966.
17. Arends, J., et al., ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition*, 2017. 36(1): p. 11-48.

18. Martin-Salces, M., et al., Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*, 2008. 24(7-8): p. 769-775.
19. Elia, M., et al., Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *International journal of oncology*, 2006. 28(1): p. 5-23.
20. Molfino, A., et al., The role of docosahexaenoic acid (DHA) in the control of obesity and metabolic derangements in breast cancer. *International journal of molecular sciences*, 2016. 17(4): p. 505.
21. Leibowitz, S.F., et al., Gonadal steroids and hypothalamic galanin and neuropeptide Y: role in eating behavior and body weight control in female rats. *Endocrinology*, 1998. 139(4): p. 1771-1780.
22. White, B.D., et al., Type II corticosteroid receptor stimulation increases NPY gene expression in basomedial hypothalamus of rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1994. 266(5): p. R1523-R1529.
23. Mantovani, G., et al., Megestrol acetate in neoplastic anorexia/cachexia: clinical evaluation and comparison with cytokine levels in patients with head and neck carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, 1995. 25(3): p. 135-141.
24. Gamber, K.M., H. Macarthur, and T.C. Westfall, Cannabinoids augment the release of neuropeptide Y in the rat hypothalamus. *Neuropharmacology*, 2005. 49(5): p. 646-652.
25. Project, A.W.H.O.D., A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *Journal of palliative care*, 1994. 10(1): p. 14-18.
26. Mattox, T.W., Cancer cachexia: cause, diagnosis, and treatment. *Nutrition in Clinical Practice*, 2017. 32(5): p. 599-606.
27. Garcia, J.M., et al., Ghrelin prevents cisplatin-induced mechanical hyperalgesia and cachexia. *Endocrinology*, 2008. 149(2): p. 455-460.
28. Riechelmann, R.P., et al., Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 2010. 27(2): p. 106-110.
29. Theobald, D.E., et al., An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *Journal of pain and symptom management*, 2002. 23(5): p. 442-447.
30. Lai, V., et al., Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2008. 30(1): p. 67-74.
31. Reid, J., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliative Medicine*, 2013. 27(4): p. 295-303.
32. Daneryd, P. Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients. in *Seminars in oncology*. 2002. Elsevier.
33. Del Fabbro, E., et al., Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(10): p. 1271.
34. Reid, J., et al., Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane database of systematic reviews*, 2012(4).

35. Goldberg, R.M., et al., Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 1995. 13(11): p. 2856-2859.
36. Martinez, V.G. and L. O'Driscoll, Neuromedin U: a multifunctional neuropeptide with pleiotropic roles. *Clinical chemistry*, 2015. 61(3): p. 471-482.
37. Brighton, P.J., P.G. Szekeres, and G.B. Willars, Neuromedin U and its receptors: structure, function, and physiological roles. *Pharmacological reviews*, 2004. 56(2): p. 231-248.
38. Kangawa, K., et al., Neuromedin K: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord. *Biochemical and biophysical research communications*, 1983. 114(2): p. 533-540.
39. Mitchell, J., J. Maguire, and A. Davenport, Emerging pharmacology and physiology of neuromedin U and the structurally related peptide neuromedin S. *British journal of pharmacology*, 2009. 158(1): p. 87-103.
40. Austin, C., et al., Cloning and characterization of the cDNA encoding the human neuromedin U (NmU) precursor: NmU expression in the human gastrointestinal tract. *Journal of molecular endocrinology*, 1995. 14(2): p. 157-169.
41. Brighton, P.J., P.G. Szekeres, and G.B. Willars, Neuromedin U and its receptors: structure, function, and physiological roles. *Pharmacol Rev*, 2004. 56(2): p. 231-48.
42. Shan, L., et al., Identification of a novel neuromedin U receptor subtype expressed in the central nervous system. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(50): p. 39482-39486.
43. Takahashi, K., et al., The neuromedin U-growth hormone secretagogue receptor 1b/neurotensin receptor 1 oncogenic signaling pathway as a therapeutic target for lung cancer. *Cancer Research*, 2006. 66(19): p. 9408-9419.
44. Lin, T.-Y., et al., Identifying a neuromedin U receptor 2 splice variant and determining its roles in the regulation of signaling and tumorigenesis in vitro. *PLoS One*, 2015. 10(8): p. e0136836.
45. Brighton, P.J., et al., Signaling and ligand binding by recombinant neuromedin U receptors: evidence for dual coupling to Gαq/11 and Gαi and an irreversible ligand-receptor interaction. *Molecular pharmacology*, 2004. 66(6): p. 1544-1556.
46. Alhosaini, K., et al., Ligand-specific signaling profiles and resensitization mechanisms of the neuromedin U2 receptor. *Molecular pharmacology*, 2018. 94(1): p. 674-688.
47. Gardiner, S.M., et al., Regional hemodynamic effects of neuromedin U in conscious rats. *Am J Physiol*, 1990. 258(1 Pt 2).
48. Duggan, J.P. and D.A. Booth, Obesity, overeating, and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Science*, 1986. 231(4738): p. 609-11.
49. Jarry, A.C., et al., Neuromedin U is a gut peptide that alters oral glucose tolerance by delaying gastric emptying via direct contraction of the pylorus and vagal-dependent mechanisms. *Faseb J*, 2019. 33(4): p. 5377-5388.
50. Augood, S.J., J.R. Keast, and P.C. Emson, Distribution and characterisation of neuromedin U-like immunoreactivity in rat brain and intestine and in guinea pig intestine. *Regul Pept*, 1988. 20(4): p. 281-92.
51. Alfa, R.W., et al., Suppression of Insulin Production and Secretion by a Deceitin Hormone. *Cell Metab*, 2018. 27(2): p. 003.

52. Zhang, W., H. Sakoda, and M. Nakazato, Neuromedin U suppresses insulin secretion by triggering mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in pancreatic β -cells. *Faseb J*, 2020. 34(1): p. 133-147.
53. Smith, A.E., et al., Binge-Type Eating in Rats is Facilitated by Neuromedin U Receptor 2 in the Nucleus Accumbens and Ventral Tegmental Area. *Nutrients*, 2019. 11(2).
54. Klose, C.S.N., et al., The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature*, 2017. 549(7671): p. 282-286.
55. Ye, Y., Z. Liang, and L. Xue, Neuromedin U: potential roles in immunity and inflammation. *Immunology*, 2021. 162(1): p. 17-29.
56. Cardoso, V., et al., Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U. *Nature*, 2017. 549(7671): p. 277-281.
57. Ren, X., et al., Effect of neuromedin U on allergic airway inflammation in an asthma model. *Exp Ther Med*, 2020. 19(2): p. 809-816.
58. MacKinnon, P.J., et al., An ultrahigh-sulphur keratin gene of the human hair cuticle is located at 11q13 and cross-hybridizes with sequences at 11p15. *Mamm Genome*, 1991. 1(1): p. 53-6.
59. Fujii, R., et al., Identification of neuromedin U as the cognate ligand of the orphan G protein-coupled receptor FM-3. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(28): p. 21068-21074.
60. Shetzline, S.E., et al., Neuromedin U: a Myb-regulated autocrine growth factor for human myeloid leukemias. *Blood*, 2004. 104(6): p. 1833-1840.
61. Mitchell, J.D., J.J. Maguire, and A.P. Davenport, Emerging pharmacology and physiology of neuromedin U and the structurally related peptide neuromedin S. *Br J Pharmacol*, 2009. 158(1): p. 87-103.
62. Szekeres, P.G., et al., Neuromedin U is a potent agonist at the orphan G protein-coupled receptor FM3. *J Biol Chem*, 2000. 275(27): p. 20247-50.
63. Ketterer, K., et al., Neuromedin U is overexpressed in pancreatic cancer and increases invasiveness via the hepatocyte growth factor c-Met pathway. *Cancer Lett*, 2009. 277(1): p. 72-81.
64. Rani, S., et al., Neuromedin U: a candidate biomarker and therapeutic target to predict and overcome resistance to HER-tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res*, 2014. 74(14): p. 3821-33.
65. Lin, T.Y., et al., NMU signaling promotes endometrial cancer cell progression by modulating adhesion signaling. *Oncotarget*, 2016. 7(9): p. 10228-42.
66. Przygodzka, P., et al., Neuromedin U: a small peptide in the big world of cancer. *Cancers*, 2019. 11(9): p. 1312.
67. Wu, Y., et al., Neuromedin U is regulated by the metastasis suppressor RhoGDI2 and is a novel promoter of tumor formation, lung metastasis and cancer cachexia. *Oncogene*, 2007. 26(5): p. 765-773.
68. Beck, A.T., et al., An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 1961. 4(6): p. 561-571.
69. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 2001. 16(9): p. 606-13.
70. Harlow, L.L., Book Review of Using Multivariate Statistics by Barbara G. Tabachnick and Linda S. Fidell. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 2002. 9(4): p. 621-636.

71. Wie, G.A., et al., Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition*, 2010. 26(3): p. 263-8.
72. Wu, B.W., et al., Clinical application of subjective global assessment in Chinese patients with gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(28): p. 3542-9.
73. Baquet, C.R., et al., Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Assoc*, 2005. 97(11): p. 1471-8.
74. De Wyes, W.D. and S.H. Herbst, Oral feeding in the nutritional management of the cancer patient. *Cancer Res*, 1977. 37(7 Pt 2): p. 2429-31.
75. Talwar, B., et al., Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*, 2016. 130(S2): p. S32-S40.
76. Laviano, A., L. Di Lazzaro, and M. Correia, Feeding a cancer patient: Much more than supportive care. *Nutrition*. 2017 Jun;38:A6-A7. doi: 10.1016/j.nut.2017.02.005. Epub 2017 Feb 22.
77. Patel, H.J. and B.M. Patel, TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci*, 2017. 170: p. 56-63.
78. Sen, C.K., et al., Glutathione regulation of tumor necrosis factor- α -induced NF- κ B activation in skeletal muscle-derived L6 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. 237(3): p. 645-9.
79. Jacobson, E.C., et al., TNF- α Differentially Regulates Cell Cycle Genes in Promyelocytic and Granulocytic HL-60/S4 Cells. *G3*, 2019. 9(8): p. 2775-2786.
80. Layne, M.D. and S.R. Farmer, Tumor necrosis factor- α and basic fibroblast growth factor differentially inhibit the insulin-like growth factor-I induced expression of myogenin in C2C12 myoblasts. *Exp Cell Res*, 1999. 249(1): p. 177-87.
81. Li, Y.P. and M.B. Reid, NF- κ B mediates the protein loss induced by TNF- α in differentiated skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000. 279(4).
82. García-Martínez, C., F.J. López-Soriano, and J.M. Argilés, Acute treatment with tumour necrosis factor- α induces changes in protein metabolism in rat skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*, 1993. 125(1): p. 11-8.
83. Rofo, A.M., et al., The effects of recombinant tumour necrosis factor (cachectin) on metabolism in isolated rat adipocyte, hepatocyte and muscle preparations. *Biochem J*, 1987. 247(3): p. 789-92.
84. Guttridge, D.C., et al., NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*, 2000. 289(5488): p. 2363-6.
85. Langen, R.C., et al., Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor- κ B. *Faseb J*, 2001. 15(7): p. 1169-80.
86. Llovera, M., et al., Protein turnover in skeletal muscle of tumour-bearing transgenic mice overexpressing the soluble TNF receptor-1. *Cancer Lett*, 1998. 130(1-2): p. 19-27.
87. De Prins, A., et al., Synthesis and in Vitro Evaluation of Stabilized and Selective Neuromedin U-1 Receptor Agonists. *ACS Med Chem Lett*, 2018. 9(5): p. 496-501.
88. Neuner, P., et al., Development of a neuromedin U-human serum albumin conjugate as a long-acting candidate for the treatment of obesity and diabetes. Comparison with the PEGylated peptide. *J Pept Sci*, 2014. 20(1): p. 7-19.

89. Tanaka, A., et al., Transnasal Delivery of the Peptide Agonist Specific to Neuromedin-U Receptor 2 to the Brain for the Treatment of Obesity. *Mol Pharm*, 2020. 17(1): p. 32-39.
90. Masuda, Y., et al., PEGylated neuromedin U-8 shows long-lasting anorectic activity and anti-obesity effect in mice by peripheral administration. *Peptides*, 2017. 94: p. 99-105.
91. Przygodzka, P., et al., Neuromedin U: A Small Peptide in the Big World of Cancer. *Cancers*, 2019. 11(9).
92. Wang, X., et al., Curcumin inhibits neurotensin-mediated interleukin-8 production and migration of HCT116 human colon cancer cells. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(18): p. 5346-55.
93. Lin, T.C. and M. Hsiao, Ghrelin and cancer progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017. 1: p. 51-57.
94. Przygodzka, P., et al., Neuromedin U is upregulated by Snail at early stages of EMT in HT29 colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 2016. 11(10): p. 20.
95. You, S. and L. Gao, Identification of NMU as a potential gene conferring alectinib resistance in non-small cell lung cancer based on bioinformatics analyses. *Gene*, 2018. 678: p. 137-142.

