

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİREN HASTALARDA SERUM
TRİPTOFAN METABOLİT DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

Mohammad AHMAD BIK

DOKTORA TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ali ÜNLÜ

KONYA-2024

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Mohammad AHMAD BIK tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Abdullah SİVRİKAYA Selçuk Üniv. / Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza
Danışman:	Prof. Dr. Ali ÜNLÜ Selçuk Üniv. / Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ...	İmza
Üye:	Prof. Dr. Sedat ABUŞOĞLU Selçuk Üniv. / Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ...	İmza
Üye:	Prof. Dr. Hülagu BARIŞKANER Selçuk Üniv./ Fakültesi / Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye:	Doç. Dr. Said Sami ERDEM Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza
Üye:	Doç. Dr. Kamile YÜCEL Karatay Üniv. Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma Hümeysra Yerlikaya Aydemir

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Prof. Dr. Ali Ünlü'nün rehberliğinde, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne doktora tezi olarak sunulmuştur. Yüksek lisans ve doktora sürecim boyunca bilgi ve deneyimiyle gelişimime büyük katkı sunan değerli hocam Prof. Dr. Ali Ünlü'ye derin şükranlarımı sunarım.

Çalışmamın istatistiksel analizlerinde bilgi ve yardımlarıyla bana destek olan Prof. Dr. Sedat Abuşoğlu'na ayrıca teşekkür ederim; kendisinin rehberliği ve kıymetli görüşleri, çalışmamın niceliksel yönlerini büyük ölçüde geliştirmiştir.

Akademik yolculuğum boyunca bana ilham veren ve desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma minnettarım; bilgi birikimleri ve teşvikleri, entelektüel gelişimime önemli katkılarda bulunmuştur. Ayrıca, çalışmama zaman ayıran ve geri bildirimleriyle değerli katkılarda bulunan tüm dostlarıma ve arkadaşlarıma içten teşekkür ederim. Yapıcı eleştirileriniz ve düşünceli tartışmalarınız, bu çalışmanın kalitesini ileri taşımamda büyük rol oynamıştır.

Son olarak, kelimelerle ifade etmekte zorlandığım minnet duygularımı aileme sunmak isterim. Sarsılmaz destekleri, anlayışları ve teşvikleri akademik çabalarımın temel taşı olmuştur. Fedakârlıkları, sevgileri ve bana olan inançları, bu başarının en büyük paydaşlarından biridir.

En içten sevgi ve saygılarımla.

Mohammad AHMAD BIK

Aralık 2024

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
1.GİRİŞ	1
1.1İskemik inme.....	1
1.2İskeminin sınıflandırılması	2
1.3İskeminin patofizyolojisi.....	3
1.3.1Enerji kesintisi.....	4
1.3.2Eksitotoksisite	5
1.3.3Depresyon yayılması.....	5
1.3.4İntraselüler Ca	6
1.3.5Serbest radikallerin oluşumu.....	6
1.3.6Beyin kan bariyeri disrupsiyonu (BBB).....	7
1.3.7İnflamasyon.....	9
1.3.8İmmün hücreleri, sitokinler ve kemokinler	9
1.4Post iskemik inflamasyon	11
1.5Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS)	12
1.6Glasgow Koma Skalası (GCS).....	13
1.7Triptofan ve Metabolitleri	13
1.8TRP metabolizması	14
1.8.1Hidroksilasyon	14
1.8.2Dekarboksilasyon.....	17
1.8.3Transaminasyon	18
1.8.4Oksidasyon (Kinürenin yolağı; KP).....	19
1.9KP metabolitleri	23
1.9.1L-kinürenin (L-KYN)	23
1.9.2Kinürenik Asit (KYNA).....	24
1.9.3Kinolinik asit (QA)	25
1.9.43-Hidroksikinürenin (3-HK)	26
1.9.53-Hidroksi-antranilik asit (3-HAA).....	27
1.9.6Pikolinik Asit (PIC)	28
1.9.7Antranilik Asit (ANA)	30
1.10Beyinde TRP metabolizması.....	31

1.10.1Beyin Hafıza Sisteminde Yer Alan KYN Metabolitleri	32
1.11TRP ve hastalıklar ile ilişkisi	34
1.11.1Nörolojik hastalıklarda TRP değişikliği	35
1.11.2KP ve nörolojik hastalıklar.....	36
1.11.3Serebrovasküler hastalığın TRP ile ilişkisi	37
1.12TRP ve metabolitlerinin Ölçüm Yöntemleri	38
1.12.1Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC).....	38
1.12.2Kütle spektrometresi (MS).....	38
1.12.3Enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA).....	38
1.13AMAÇ.....	39
2.GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1Gereç	40
2.1.1Cihazlar ve malzemeler.....	40
2.1.2Kimyasallar ve Sarflar.....	40
2.2Yöntem.....	41
2.2.1Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri.....	41
2.2.2Örnek toplanması ve saklanması.....	41
2.2.3Çözeltiler	42
2.2.4Örnek hazırlanması	42
2.2.5LC-MS/MS Analizi	42
2.2.6Örnek kromatogramlar ve Retention Time süreleri	44
2.2.7İstatistiksel Değerlendirme.....	45
3.BULGULAR	46
4.TARTIŞMA	66
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	76
6.KAYNAKLAR	77
7.EKLER.....	87
EK-A: Etik Kurul kararı.....	87
8.TURNİTİN RAPORU.....	88
9.ÖZGEÇMİŞ	89

SİMGELER ve KISALTMALAR

3-HK	3-Hidroksikinürenin
3-HAA	3-Hidroksiantranilik Asit
5-HT	Serotonin, 5-Hidroksitriptamin
5-HTP	5-Hidroksitritofan veya Serotonin
6R-BH4	L-Eritro-5,6,7,8-Tetrahidrobiopterini ()
AANAT	Aril-Alkilamin N-Asetil Transferaz
AIS	Akut İskemik İnme
AA	Antranilik Asit
ALDH	Aldehit Dehidrogenaz
AMPA	A-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolepropiyonik Asit Reseptörü
ANA	Antranilik Asit
BBB	Beyin Kan Bariyeri
CBF	Serebral Kan Akışı
CD4+	Farklılaşma Kümesi 4+
CO ₂	Karbondioksiti
CSF	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca ²⁺	Kalsiyum
Ca ²⁺ /ATPaz	Kalsiyum ATPaz
Cl ⁻	Klor
CI	Güven Aralığı
CNS	Merkezi Sinir Sistem
CHO	Aldehit Grubu
COOH	Karboksil Grubu
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorbent Analizi
EPIC	Toplum Tabanlı Kanser ve Beslenme Üzerine Avrupa Prospektif Araştırması
FAM	Formamidaz
fpMDD	Birinci Epizod Majör Depresif Bozukluk
GCS	Glasgow Koma Skalası
GCN	General Kontrol Nonderepressible 2
GF	Büyüme Faktörleri
GI	Gastrointestinal
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör
HAAO	3-HAA-3,4-Dioksijenaz
HMGB1	Yüksek Mobilite Grup Kutusu 1
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HR	Risk Oranı
hsCRP	Hassasiyetli C-reaktif Protein
ICH	İntraserebral Hemoraji
İDO	İndolamin 2,3-dioksijenaz
IFN-γ	İnterferon Gama
IL-1	İnterlökin-1
IL-10	İnterlökin-10

IL-12	İnterlökin-12
IL-13	İnterlökin-13
IL-18	İnterlökin-18
IL-1 β	İnterlökin-1 Beta
IL-1 β	İnterlökin-1 Beta
IL-4	İnterlökin-4
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
K ⁺	Potasyum
KAT	Kinürenin Aminotransferaz
KMO	Kinürenin Monooksijenaz
KNYA	Kinürenik Asit
KP	Kinürenin Yolağı
KYN	Kinürenin
KVH	Kardiyovasküler Hastalığı
MAO	Monoamin Oksidaz
MAPK	Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz
MBP	Miyelin Temel Proteini
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MDD	Majör Depresif Bozukluk
MIP-1 α	Makrofaj İnflamatuvar Proteini-1 α
MIP-1 β	Makrofaj İnflamatuvar Proteini-1 β
MMP	Matris Metaloproteinazların
MOG	Miyelin Oligodendrosit Glikoproteini
MS	Kütle Spektrometresi
NAD ⁺	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH	Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa B
NFK	N'-Formilkinürenine
NH ₂	Amino Grubu
NH ₃	Amonyak
NIHSS	Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeğı
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NMDAR	N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
Na ⁺	Sodyum
Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz	Sodyum/Potasyum ATPaz
OH	Hidroksil Grubu
PİC	Pikolinik asit
PLP	Proteolipid Proteini
QA	Kinolinik Asit
rMDD	Tekrarlayan Majör Depresif Bozukluk
ROS	Reaktif Oksijen Türlerinin
SAH	Subaraknoid Hemoraji
TDC	Triptofan Dekarboksilaz
TDO	TRP 2,3-dioksijenaz
TGFB	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta

TIA	Geçici İskemik Ataktır
TLR	Toll-Like Reseptörler
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TPH	Triptofan Hidroksilaz
TRP	Triptofan
İPA	İndolepirüvik Asit
XA	Ksanturenik asit
$\alpha 7$ nAChR	$\alpha 7$ Nikotinik Asetilkolin Reseptörü



ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİREN HASTALARDA SERUM TRİPTOFAN MİTABOLİT DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Mohammad AHMAD BIK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2024

Bu çalışma, serebrovasküler olay geçiren hastalarda triptofan (TRP) ve kinürenin yolu (KP) ara metabolitlerinin incelenmesini amaçlamaktadır. İskemik inme, dünya genelinde dördüncü en yaygın ölüm nedeni olup uzun süreli sakatlığın da başlıca sebeplerindendir. Beyin dokusuna giden kan akışının azalması büyük arter ateroskleroza, kardiyembolizm ve küçük damar hastalığı gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır ve inmelerin %85'ini iskemik olaylar oluşturmaktadır.

Bu çalışmada 109 hasta ve 61 kontrol dahil edilmiştir. Araştırma sonuçları, serebrovasküler hastalarda TRP seviyelerindeki belirgin azalmanın ve KYN seviyelerindeki artışın, inflamasyonla bağlantılı olarak indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) aktivitesinin artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Düşük TRP/KYN oranı ve yüksek KYNA seviyeleri, KP'nin aktivasyonuna doğru bir kaymayı işaret ederken, KYNA'nın artışı nöroprotektif bir yanıtı gösterir; buna karşın kinolinik asit (QA) seviyelerindeki yükselme, artan nörotoksik aktivite ve devam eden nöroinflamasyon ile ilişkilidir.

Bu bulgular, TRP metabolizmasının nöroinflamatuvar ve nörotoksik süreçlerdeki rolüne dair önemli ipuçları sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, TRP metabolizmasını modüle ederek nörotoksisiteyi azaltmak, KP enzimlerini hedefleyerek KYNA'nın nöroprotektif etkilerini artırmak üzerine odaklanmalıdır. Aynı zamanda, klinik belirteçler kullanılarak inme şiddeti değerlendirmelerinin yapılması ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik çoklu faktörlerin dikkate alınması önerilmektedir.

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM TRYPTOPHAN METABOLITE LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Mohammad AHMAD BIK

Department of Medical Biochemistry

PhD THESIS / KONYA-2024

This study aims to investigate tryptophan (TRP) and kynurenine pathway (KP) intermediate metabolites in patients with cerebrovascular events. Ischemic stroke is the fourth most common cause of death worldwide and a major cause of long-term disability. Reduced blood flow to brain tissue is caused by factors such as large artery atherosclerosis, cardio embolism and small vessel disease, with ischemic events accounting for 85% of strokes.

This study included 109 patients and 61 controls. Research results show that the marked decrease in TRP levels and increase in KYN levels in cerebrovascular patients are associated with increased indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) activity, which is linked to inflammation. Low TRP/KYN ratio and high KYNA levels indicate a shift towards activation of KP, whereas increased KYNA indicates a neuroprotective response; in contrast, elevated quinolinic acid (QA) levels are associated with increased neurotoxic activity and ongoing neuroinflammation.

These findings provide important clues to the role of TRP metabolism in neuroinflammatory and neurotoxic processes. Future research should focus on reducing neurotoxicity by modulating TRP metabolism and enhancing the neuroprotective effects of KYNA by targeting KP enzymes. It is also recommended to assess stroke severity using clinical markers and consider multiple factors to improve patient outcomes.

1. GİRİŞ

1.1 İskemik inme

İskemik inme, dünya çapında dördüncü önde gelen ölüm nedenidir ve aynı zamanda uzun süreli yetişkin sakatlığının önde gelen nedenleri arasındadır (Boros ve ark 2021). İskemik inme, büyük arter ateroskleroza, kardiyoembolizm ve küçük damar hastalığı gibi birçok potansiyel nedene bağlı olarak beyin dokusuna giden kan akışının azalmasından kaynaklanır (Manners ve ark 2017). İnmelerin çoğunluğu (%85) iskemiktir ve tipik olarak bir embolik veya trombotik olay veya serebral küçük damar hastalığından kaynaklanan bir serebral arter bölgesine giden kan akışının geçici veya kalıcı olarak azalmasından kaynaklanır (Lund ve ark 2018).

İskemik inmenin semptomları, beynin etkilenen bölümüne bağlı olarak değişebilir, ancak tipik olarak aniden ortaya çıkar ve şunları içerebilir:

- Genellikle yüz, kol veya bacakta görülen güçsüzlük veya uyuşma
- Konuşma veya konuşulanları anlama zorluğu
- Konfüzyon veya hafıza zorluğu
- Bulanık veya çift görme ya da bir veya iki gözde ani görme kaybı gibi görme sorunları
- Şiddetli baş ağrısı ve baş dönmesi veya denge ve koordinasyon kaybı
- Yürüme veya dengeyi koruma zorluğu (Jauch ve ark 2013, Powers ve ark 2019)

Serebral iskemi, fokal serebral hipoperfüzyon, eksitotoksisite, oksidatif stres, kan-beyin bariyeri disfonksiyonu, mikrovasküler hasar, hemostatik aktivasyon, post iskemik inflamasyon ve nöronların, gliaların ve endotel hücrelerinin ölümü, hücrel biyoenerjetik yetmezliği içeren karmaşık bir nörokimyasal süreçler dizisi olan iskemik kaskadı aktive ederek beyin hasarına neden olabilir (Barclay ve ark 2015).

Birkaç dakikalık anoksi, memelilerin nöronal dokusunun belirli hassas bölgelerinde geri dönüşümsüz doku hasarına neden olurken, birkaç saatlik iskemi geniş beyin enfarktüsüne yol açar. Eksitator amino asit reseptörlerinin aktivasyonunun inmede

nöronal ölümdede önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Gigler ve ark 2007).

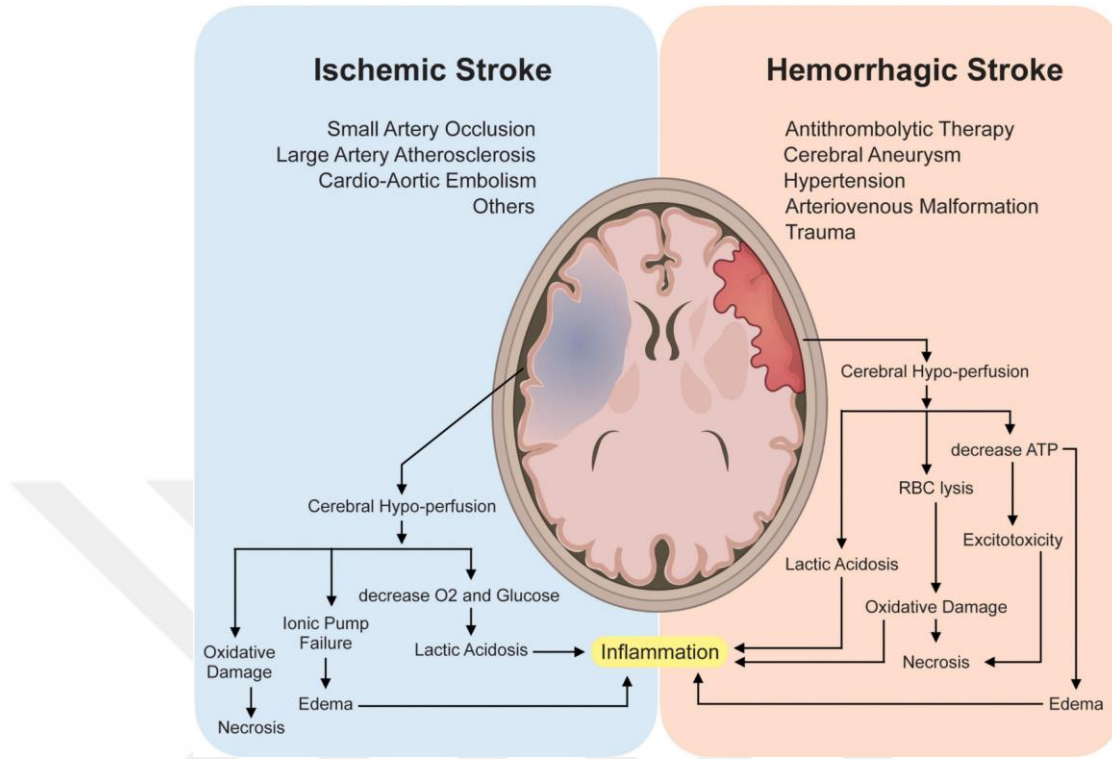
1.2 İskeminin sınıflandırılması

İnme iki kategoriye ayrılabilir: iskemik (popölasyonun %87'si) ve hemorajik inme (popölasyonun %23'ü) (Ovbiagele ve Nguyen-Huynh 2011). İskemik inme, vasküler trombüs oluşumu, beyne giden kan akışının kesintiye uğraması ile nöronal hücre ölümüne ve öğrenme/hafıza ve lokomotor defisitler gibi nörolojik bozukluklara sonuçlanmaktadır (Lee ve ark 2018, Peng ve ark 2022).

Hemorajik inme, anevrizma, arteriovenöz malformasyon veya beyinde rüptüre yol açan kan damarı duvarlarının zayıflaması ile karakterizedir. Tedavi edilmeyen hipertansiyon ve kan damarlarının yaşlanması hemorajik inme riskini artıran başlıca faktörleridir (Lee ve ark 2018). Hemorajik inmenin diğerk bir sonucu, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi beyin hasarına neden olan intrakraniyal basıncının yükselmesidir (Keep ve ark 2012).

Hemorajik inmeler ayrıca iki alt tipe ayrılmakta: intraserebral hemoraji (ICH) ve subaraknoid hemoraji (SAH). ICH beyin parankiminde meydana gelirken, SAH ağırlıklı olarak pial ve araknoid boşluğun arasında yer alır ve serebral damarların rüptüre olmasından kaynaklanmaktadır (Sacco ve ark 2013, Lee ve ark 2018).

İskemik inmenin bir diğerk yaygın türü de geçici iskemik ataktır (TIA veya mini inme). TIA, beyin vasküler sisteminin iç duvarlarına zarar veren kan pıhtılarının ve/veya aterosklerotik plakların oluşumunun neden olduğu geçici bir serebral kan akışı (CBF) tıkanıklığı ile karakterizedir. Bu iskemik inme türü, iskeminin kısa süreli olması nedeniyle kalıcı beyin hasarına neden olmaz (Easton ve ark 2009, Lee ve ark 2018).



Şekil 1.1 İskemik ve Hemorajik İnmenin patofizyolojisi ve mekanizması (Peng ve ark 2022)

1.3 İskeminin patofizyolojisi

Serebral iskemide kan dolaşımının azalması, normal beyin fonksiyonu için gerekli olan oksijen ve glikozdan yoksun kalmaya neden olur. Beyin hücreleri, normal işlev görme yeteneklerini hızla kaybetmeye başlar ve böylece doku hasarına katkıda bulunan bir dizi hücresel olay meydana gelir (Lo ve ark 2003).

Beyin hasarının özellikleri, CBF azalmasının şiddetine ve süresine dayanmaktadır. İskemik hücre ölümünde yer alan iki ana hücre ölümü modu vardır: nekroz ve apoptoz (del Zoppo ve Mabuchi 2003, Durukan ve Tatlisumak 2007).

Beyin hücrelerinin iskemiye ilk tepkisi, hücre dışı boşluğa glutamat ve kalsiyum gibi nörotransmitterlerin ve iyonların salınmasına yol açan normal membran potansiyelini koruma yeteneklerinin kaybetmesidir. Bu nedenle hücre membranına ve organellerine zarar veren enzimlerin aktivasyonuna yol açan hücresel olayların zincir reaksiyonunu başlatır (Moskowitz ve ark 2010).

İskeminin beyin hücreleri üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, beyne giden kan akışının ve oksijen miktarının azalması, daha fazla doku hasarına katkıda bulunan bir dizi olayı tetikleyebilir. Örneğin, azalan oksijen kaynağı beyin bağışıklık hücreleri olan mikrogliaların aktivasyonuna yol açabilir ve beyin etkilenen bölgesinde inflamasyona neden olabilir. Aktif mikrogliya tarafından toksik maddelerin inflamasyonu ve salınması, çevredeki beyin dokusuna daha fazla zarar verebilir. Beynin etkilenen bölgesi de şişerek intrakraniyal basıncı artırabilir ve doku hasarına daha fazla katkıda bulunabilir (Liu ve ark 2010, Hossmann 2012).

Vasküler oklüzyondan sonraki dakikalar içinde, iskemik kaskad olarak adlandırılan belirli bir sırayla karmaşık bir dizi patofizyolojik spatial ve temporal olaylar meydana gelir. İskemik beyin hasarı saatlerce hatta günlerce sürebilir (Dirnagl ve ark 1999, Durukan ve Tatlisumak 2007).

İskemik kaskadın önde gelen patojenik mekanizmaları arasında enerji yetmezliği, intraselüler Ca^{2+} seviyesinin yükselmesi, eksitotoksisite, depresyon, serbest radikal oluşumu, beyin kan bariyerin (BBB) bozulması, inflamasyon ve apoptoz yer almaktadır (Durukan ve Tatlisumak 2007). İskemik inme ve nöronal yaralanmalarla ilgili araştırmalar, nöronal hasarın nöron kaybı, oksidatif stres ve immün tepkilerden kaynaklandığını göstermiştir (Zhao ve ark 2022).

1.3.1 Enerji kesintisi

Beyin, enerji üretimi için oksidatif fosforilasyona uğrar ve neredeyse yalnızca sürekli glikoz ve oksijen akışına bağlıdır, çünkü enerji depoları yoktur ve yoksunluk yalnızca dakikalar içinde gerçekleşir. CBF azalmasının ilk sonucu, anaerobik glikoliz yoluyla laktat birikimine neden olan substratların, özellikle oksijen ve glikozun depleksiyonudur. Asidoz, hücre içi protein sentezine müdahale ederek ve iskemik beyin hasarını kötüleştirerek serbest radikal oluşumunu artırabilir (Mergenthaler ve ark 2004).

Enerji kesintisi, Na^+/K^+ -ATPaz ve Ca^{2+} /ATPaz pompalarının bozulmasına yol açar ve Na^+ - Ca^{2+} taşıyıcıların ters çevrilmesine neden olur. Ardından gelen iyon dishomeostazı (intraselüler Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- ve ekstraselüler K^+ seviyelerinin yükselmesi)

sitotoksik ödemlere neden olur ve intraselüler Ca^{2+} fazlalığının tetiklediği olaylara yol açar (Durukan ve Tatlisumak 2007).

1.3.2 Eksitotoksisite

İskemik eksitotoksisite, eksitator nörotransmitter reseptörlerinin, özellikle glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun iskemik koşullarda nöronal hasara ve ölüme yol açtığı fenomeni betimlemek için kullanılan bir terimdir. Glutamat, beyindeki birincil eksitator nörotransmitterdir ve iyonotropik glutamat reseptörünün bir alt tipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü dahil olmak üzere çeşitli reseptör tiplerine bağlanır (Lau ve Tymianski 2010).

İskemi sırasında, enerjinin tükenmesi, hücre membranının depolarizasyonuna ve presinaptik nöronlardan glutamat salınmasına yol açar. Aşırı glutamat salınımı, postsinaptik nöronları uyaramakta ve NMDA reseptörlerini aktive ederek hücrelere kalsiyum iyonlarının sızmasına yol açabilmektedir. Kalsiyumun aşırı yüklemesi, Aşırı kalsiyum yükü, proteazlar ve fosfolipazlar dahil olmak üzere çeşitli enzimleri aktive edebilir ve nöronlar üzerinde hasara ve ölüme yol açan bir dizi intraselüler olayı tetikleyebilir (Durukan ve Tatlisumak 2007, Nikonenko ve ark 2013).

Glutamatın nöronlar üzerindeki doğrudan nörotoksisitesinin yanı sıra, glutamat reseptörlerinin (NMDA-, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit reseptörü; AMPA- ve metabotropik glutamat reseptörleri) aktivasyonu, intraselüler Ca^{2+} , Na^+ ve Cl^- seviyelerinin daha da artmasına neden olur; böylece intraselüler Ca^{2+} fazlalığına bağlı ödem ve toksisite miktarını artırır.(Hardingham ve Bading 2003, Durukan ve Tatlisumak 2007) Eksitotoksik mekanizmalar nekroza neden olabilir, ancak apoptoza yol açan moleküler olayları da başlatabilir (Hardingham ve Bading 2003, Durukan ve Tatlisumak 2007).

1.3.3 Depresyon yayılması

Penumbraal bölgedeki hücresel hasar, iskemik çekirdek içinde başlayan ve çevre dokuya doğru uzanan tekrarlayan depolarizasyon dalgalarından da kaynaklanabilir. Depresyonun yayılması enerji tüketir ve enfarktüs volümünü artırır. Bu depolarizasyonların en olası kaynağı, yüksek ekstraselüler K^+ seviyesi ve iskemik

çekirdek ile penumbra arasındaki sınırlarda artan glutamat salınımıdır (Hartings ve ark 2003, Durukan ve Tatlisumak 2007)

1.3.4 İntraselüler Ca^{2+} seviyesinin yükselmesi

Ca^{2+} , nöronlara NMDA- ve AMPA reseptörleriyle çalışan kanallar, voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları, depoyla çalışan kanallar ve Na^{+} - Ca^{2+} eşanjörünün ters çalışması yoluyla girer. Ek olarak endoplazmik retikulum, mitokondri, sinaptik veziküller gibi organellerden ve Ca^{2+} bağlayıcı proteinlerden salınması intraselüler Ca^{2+} seviyesini daha da yükseltebilir (Stutzmann ve Mattson 2011).

Ca^{2+} , protein kinaz C, fosfolipaz A2, fosfolipaz C, siklooksijenaz, kalsiyuma bağımlı nitrik oksit sentaz, kalpain, çeşitli proteazlar ve endonükleazlar dahil olmak üzere çeşitli Ca^{2+} bağımlı enzimleri aktive ederek çeşitli hasar verici olaylara neden olduğundan iskemik patofizyolojisinde benzersiz bir rol oynar (Simard ve ark 2006, Durukan ve Tatlisumak 2007).

Serbest radikaller ve lökotrienler gibi sitotoksik ürünlerin oluşumu, geri dönüşümsüz mitokondriyal hasar ve inflamasyon sonucunda hem nekrotik hem de apoptotik, intraselüler Ca^{2+} fazlalığı ile tetiklenir (Durukan ve Tatlisumak 2007).

1.3.5 Serbest radikallerin oluşumu

Serbest radikallerin oluşumu iskeminin patofizyolojisindeki kritik olaylardan biridir. İskemi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve atılması arasında bir dengesizliğe yol açarak oksidatif strese neden olur. İskemi sırasında, azalan oksijen ve glikoz, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına yol açarak ROS üretiminde artışa neden olur. ROS, proteinler, fosfolipitlerin çift bağları ve DNA gibi hücrel bileşenlerle reaksiyona girerek hücrel hasara ve ölüme yol açar (Lipton 1999).

Mitokondriyal disfonksiyonun yanı sıra, iskemide diğer ROS üretim kaynakları, metabolik aktivitelerinin bir yan ürünü olarak ROS üreten enzimler olan Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazların ve ksantin oksidazın aktivasyonunu içerir.

Aşırı ROS birikimi ayrıca mitojenle aktiveleşen protein kinaz (MAPK) ve Nükleer faktör kappa B (NF-kB) yolları da dahil olmak üzere çeşitli downstream sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. Belirtilen yolaklar, inflamasyon ve apoptozda rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek iskemi patogeneze katkıda bulunur (Pisoschi ve Pop 2015).

Fokal serebral iskeminin bir sonucu olarak ve özellikle reperfüzyon meydana geldiğinde, oksijen radikalleri, araşidonik asidin prostanoidlere siklooksijenaza bağımlı konversiyon ve hipoksantinin degradasyonu gibi enzimatik konversiyonlar sırasında oluşur.

Mitokondriyal permabilite geçiş porlarının oluşumu, iskemik koşullar altında gerçekleşir ve serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesine ve proapoptotik moleküllerin salınmasına yol açar. Ayrıca, iskemi sonrası inflamatuvar yanıt sırasında da serbest radikaller oluşur. Serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, membran hasarına, hücresel proseslerin disregülasyona ve genom mutasyonlarına neden olur. Hücre hasarı, iyon homeostazı, hücre sinyali ve gen ifadesinde aberasyona neden olur. Oksijen radikalleri, inflamasyonu ve apoptozu tetikleyen önemli sinyal molekülleri olarak görev yapar (Durukan ve Tatlisumak 2007).

1.3.6 Beyin kan bariyeri disrupsiyonu (BBB)

İskemi, dolaşımdaki kanı beyin ekstraselüler sıvısından ayıran selektif olarak permeable bir bariyer olan BBB'nin bozulmasına neden olabilir. BBB, kan ve beyin arasındaki maddelerin transferini düzenleyen endotel hücreleri, perisitler ve astrositlerden oluşur. İskemide, BBB'nin endotel hücreleri, oksijen ve glikoz eksikliği nedeniyle hasar görür, böylece geçirgenliğin artmasına ve kan bileşenlerinin beyin parankimine sızmasına neden olur.

BBB'nin disrupsiyonu, beyin fonksiyonu üzerinde ödem oluşumu, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınması dahil olmak üzere birçok olumsuz etkilere neden olabilir. Plazma proteinlerinin beyin parankimine sızması nedeniyle ödem meydana gelir, ardından intrakraniyal basıncın artmasına ve beyin dokusunun kompresyonuna neden olur. Nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık

hücrelerinin infiltrasyonu, toksik maddeler ve proinflamatuvar sitokinler salarak doku hasarını şiddetlendirebilir. Proinflamatuvar sitokinlerin salınması, daha fazla BBB disrupsiyonuna ve nöroinflamasyona yol açabilir ve ayrıca nöronal hücre ölümüne ve nörolojik defisitlere katkıda bulunabilir (Wang ve Tsirka 2005, Yang ve Rosenberg 2011, Cai ve ark 2018)

BBB disrupsiyonu, oksidatif stres, inflamasyon ve matris metaloproteinazların (MMP'ler) aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları içeren karmaşık bir prosestir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi inflamatuvar sitokinleri, bağışıklık hücrelerinin yaralanma bölgesine alınmasını destekleyen adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin ekspresyonunu upregüle düzenleyebilir. Nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri, BBB'nin endotel hücrelerine ve ekstraselüler matrisine zarar verebilecek ROS ve proteazları serbest bırakabilir. Ek olarak, aktive edilmiş mikrogliya, BBB'nin ekstraselüler matrisini degrade edebilen MMP'leri salgılayabilir (Rosenberg 2009)

MMP'ler, ekstraselüler matrisin yeniden modellenmesinde yer alan çinko bağımlı endopeptidazların bir ailesidir. İskemi, beyindeki MMP'leri aktive ederek BBB'yi oluşturan ekstraselüler matris proteinlerinin parçalanmasına yol açabilir. MMP'ler ayrıca, BBB distorsiyonunu daha da artırabilen TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinleri de aktive edebilir (Wang ve Tsirka 2005).

Vasküler endotelin mekanik veya hipoksik hasarı, inflamatuvar moleküllerin ve serbest radikallerin toksik hasarı ve özellikle bazal laminanın MMP tarafından destrüksiyona uğraması, vazojenik ödem, toksik madde akışı, inme sonrası inflamasyon ve hemorajik komplikasyonlara yol açan BBB'nin distorsiyonunun potansiyel nedenleridir (Durukan ve Tatlisumak 2007).

Beyin ödemi, mikrosirkülasyonun lokal kompresyona, intrakraniyal basıncın artmasına ve beyin komponentlerinin yer değiştirmesine neden olan volümetrik etkisiyle iskemik süreci şiddetlendirir. Beyin ödeminin derecesi, enfarktüsün boyutuyla orantılıdır ve şiddetli inme durumunda, akut inme ölümlerinin %30-90'ından sorumlu olan ölümcül transtentoryal herniasyona yol açabilir. BBB disrupsiyonu, normal işleyişine ve

konfigürasyonuna ulaşmadan günlerce hatta haftalarca devam eder (Durukan ve Tatlisumak 2007, Rosenberg 2012)

1.3.7 İnflamasyon

İskemiye takiben beyindeki inflamatuvar yanıtın hem olumlu hem de olumsuz etkileri olabilir. Akut fazda, bağışıklık tepkisi birikintileri temizlemeye ve onarım mekanizmalarını başlatmaya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, inflamatuvar yanıt sürekli veya aşırı ise, ikincil hasara yol açabilir ve ilk hasarı şiddetlendirebilir (Iadecola ve Anrather 2011, Mracsko ve ark 2014).

İskemik hasarları, beyin parankiminde birçok mekanizma ile doku hasarını daha da artırabilen inflamatuvar kaskadları tetikler. İskemi sonrası inflamatuvar yanıtta anahtar faktörlerden biri, inflamasyon, apoptoz ve immün yanıtlarda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonudur. Oklüzyondan birkaç dakika sonra, trombosit aktive edici faktör (PAF), TNF- α , monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8), interlökin-6 (IL-6) ve IL-1 β gibi inflamasyon araçlarını üreten proinflamatuvar genlerin upregülasyonu meydana gelir (Durukan ve Tatlisumak 2007, Iadecola ve Anrather 2011).

Vasküler endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonundan sonra, nötrofiller kandan beyin parankimine göç eder, ardından makrofajlar ve monositler gelir. Nötrofiller tarafından mikrovasküler obstrüksiyon iskemik derecesini ağırlaştırabilirken, aktive inflamatuvar hücreler ve hasarlı nöronlar (sitokinler, nitrik oksit, süperoksit ve prostanoitler) tarafından toksik mediatörlerin oluşumu doku hasarını artırabilir. Nötrofiller, reperfüzyondan birkaç saat sonra iskemik dokuya ulaşan ilk inflamatuvar hücrelerdir. Makrofajlar ve monositler ise birkaç gün içinde ulaşır (Emerich ve ark 2002, Durukan ve Tatlisumak 2007).

1.3.8 İmmün hücreleri, sitokinler ve kemokinler

İskemi, beyinde immün hücrelerinin aktivasyonunu, sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasını ve yaralanma bölgesine ek immün hücrelerinin alınmasını içeren inflamatuvar bir yanıtı yol açar (Iadecola ve Anrather 2011).

İskemik inme meydana geldiğinde, etkilenen hücreler, yüksek mobilite grup kutusu 1 (HMGB1) ve periferik bağışıklık hücrelerini aktive eden beyin kaynaklı antijenler dahil olmak üzere sinyal alarm molekülleri üretir. Toll-Like Reseptörler (TLR) ve pürinerjik reseptörler aracılığıyla aktivasyon üzerine, bağışıklık hücreleri sitokinler ve kemokinlerin yardımıyla hasarlı bölgeye göç eder.

İnme sonrası, miyelin temel proteini (MBP), proteolipid proteini (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) gibi beyin kaynaklı antijenler, merkezi sinir sistemden (CNS) perifer sistemine sızarak ve bağışıklık tepkilerini aktive eder.

Bu etkiler sonrası, antijene özgü bağışıklık hücreleri beynin iskemik bölgesine göç eder. Hücre ölümü sinyalizasyonunu indükleyerek inme sonucunu doğrudan kötüleştirebilirler. Ek olarak, daha fazla bağışıklık hücrelerinin ekstrasvazasyonu için BBB geçirgenliğini artırarak inme sonucunu dolaylı olarak şiddetlendirebilirler (Iadecola ve Anrather 2011, Sarvari ve ark 2020).

Sitokinlerin ve kemokinlerin BBB'nin distorsiyonundaki rolü hem protektif hem de destrüktif olabilir. İskemik inmeden sonraki ilk günlerde, polimorfonükleer nötrofiller (PMN'ler) bol miktarda bulunur ve MMP'ler, proteazlar, elastazlar, ROS ve düzensiz bağlantı proteinleri üretmek gibi bir dizi biyolojik olayla BBB entegrasyonunu tehlikeye atar (Zhao ve ark 2017, Sarvari ve ark 2020).

Öte yandan PMN'ler, annexin-1, resolvinler ve lipoxin A4 dahil olmak üzere anti-inflamatuar molekülleri salgılar. Birlikte, BBB entegrasyonu üzerinde protektif etkiler göstererek inme sonrası inflammatuar yanıtları düzeltmeye katkıda bulunur (Kolaczowska ve Kubes 2013).

İnflamasyon, proinflammatuar sitokinler ve anti inflammatuar sitokinler arasındaki bir etkileşim olarak tanımlanmaktadır. Bir yandan IL-1, IL-12, IL-18, granülosit-makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF- α ve γ dahil olmak üzere proinflammatuar sitokinler interferon (IFN- γ) ateş, İnflamasyon ve bazen şok ve ölüme sebep olarak sonuçlanır. Oysa dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGFB), IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi anti-inflamatuar sitokinler inflamasyon semptomlarını azaltır (Sarvari ve ark 2020).

1.4 Post iskemik inflamasyon

Birkaç hücre tipi post-iskemik inflamasyona katkıda bulunur. Mikroglia ve astrositler, ROS tarafından aktive edilir. Astrositler, sitokinler, kemokinler ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz gibi inflamatuvar faktörleri salgılama yeteneğine sahiptir. Mikroglia beynin yerleşik makrofajlarıdır ve CNS'de yerleşik immünokompetan ve fagositik hücreler olarak kritik bir rol oynar. İskemi ile aktiveleşen mikroglia fagositlere dönüşebilir ve birçoğu sitotoksik ve/veya sitoprotektif olan çeşitli maddeler salgılayabilir. İskemi başlangıcından sonraki 4-6 saat içinde, sirkülasyondaki lökositler ven duvarlarına yapışır ve beyine göç eder, ardından daha fazla proinflamatuvar mediatör salınır ve penumbra potansiyel olarak kurtarılabılır dokuda ikincil hasar oluşur (Brouns ve De Deyn 2009).

Adezyon molekülleri, lökositlerin beyin parankimine infiltrasyonunda önemli bir rol oynar. Lökositler ve vasküler endotel arasındaki etkileşime üç ana hücre adezyon molekülü grubu aracılık eder: selektinler, immünoglobulin süper ailesi ve integrinler. İnme başlangıcından sonraki saatler içinde, sitokinler tarafından uyarıldığında hücreler arası adezyon molekülü-1 ekspresyonu artar.

Lökosit integrinleri kemokinler, sitokinler ve diğer kemoatraktanlar tarafından aktive edilir. Lökositlerin aktif endotele bağlanması için, endotelyal adezyon moleküllerini tanıyacak şekilde integrinlerin hücre yüzeyinde eksprese edilmesi gerekir.

Sitokinler, iskemiden sonra immün hücreler ve yerleşik beyin hücreleri tarafından üretilen önemli inflamatuvar mediatörlerdir. İnmede inflamasyonla ilgili en çok çalışılan sitokinler IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10'dur (Brouns ve De Deyn 2009).

IL-1, ana proinflamatuvar sitokin iken, TNF- α pleiotropik fonksiyonlara sahiptir ve farklı yollar ile apoptozu veya sürviyi etkileyebilir. IL-6'nın büyük ölçüde proinflamatuvar bir sitokin olarak kabul edilir, ancak iskemik inmedeki rolü daha belirsizdir (Tarkowski ve ark 1995, Hallenbeck 2002).

Proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi ve anti inflamatuvar IL-10'un düşük seviyeleri, daha büyük enfarktüsler ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (Vila ve ark 2003).

Kemokinler, hücresel iletişim ve inflamatuvar hücre alımı için önemlidir. MCP-1, makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) ve fraktalkin gibi kemokinlerin fokal iskemiyi takiben ekspresyonunun, lökosit infiltrasyonunu artırarak olumsuz bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Kemotaktik özelliklere ek olarak, kemokinlerin BBB permeabilitesi üzerine doğrudan etkileri olduğu bulunmuştur (Stamatovic ve ark 2003, Dimitrijevic ve ark 2006).

İnflamatuvar kaskadı aynı zamanda çeşitli enzimlerin upregülasyonunu da içerir. Araşidonik asit kaskadı, yüksek intraselüler kalsiyum seviyelerine sekonder fosfolipaz A2'nin aktivasyonu yoluyla başlatılır (Adibhatla ve ark 2006).

Fosfolipaz A2 gliserofosfolipitleri hidrolize ederek araşidonik asit açığa çıkarır ve siklooksijenaz veya lipoksijenaz tarafından prostaglandinlere veya lökotrienlere metabolize edilir. İki siklooksijenaz formu vardır; tip 1, mikroglia ve lökositler dahil olmak üzere birçok hücre tipinde yapısal olarak eksprese edilir. Siklooksijenaz tip 2 iskemiden sonra upregüle edilir ve toksik etkiler gösterir (Schwab ve Schluesener 2003, Kawano ve ark 2006). İnflamatuvar hücreler ayrıca ROS üreterek iskemik beyinde daha fazla hasara neden olan MMP üretmesine neden olur (Gidday ve ark 2005).

1.5 Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS)

Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS), akut inmede en sık görülen nörolojik defisitleri ölçmek için tasarlanmış 15 maddelik sistematik bir değerlendirme yöntemidir. İlk olarak 1989 yılında geliştirilmiştir. Bilinç düzeyi, bakış, görme alanları, fasiyal paralizi, ekstremitelerin motor performansı, sensoriyel defisit, koordinasyon (ataksi), dil (afazi), konuşma (dizartri) ve hemi-dikkatsizliği (negresyon) değerlendirir. Her bir bozukluk 0 ila 2, 0 ila 3 veya 0 ila 4 arasında değişen sıralı bir ölçekte puanlanır. Madde puanları toplanarak 0 ila 42 arasında değişen bir toplam puan elde edilir. Puan ne kadar yüksekse inme o kadar şiddetli demektir (Ortiz ve Sacco 2007, Kwah ve Diong 2014).

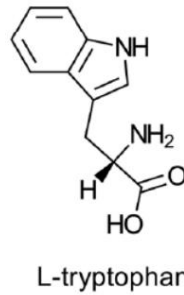
1.6 Glasgow Koma Skalası (GCS)

Glasgow Koma Skalası (GCS) ilk olarak 1970'lerde kafa travması geçiren hastaların bilinç düzeyindeki değişimin kaydedilmesi ve izlenmesi için basit ve güvenilir bir yöntem sağlamak amacıyla ortaya atılmıştır. GCS üçlü bir kriter puanlama sistemi kullanır: en iyi göz açma (maksimum 4 puan), en iyi sözel yanıt (maksimum 5 puan) ve en iyi motor yanıt (maksimum 6 puan). Bu puanlar toplanarak 3 ila 15 arasında bir toplam puan elde edilir (Gabbe ve ark 2003, Mehta ve Chinthapalli 2019).

1.7 Triptofan ve Metabolitleri

L-Triptofan (TRP), aromatik bir amino asittir, yapısında indol halkası içermekte ve bir amino grubu (-NH₂) ve bir karboksil grubu (-COOH) içeren yan zinciri nedeniyle nötr, polar bir amino asit olarak sınıflandırmaktadır (Şekil 1.2) (National Center for Biotechnology Information 2023).

TRP protein biyosentezi için gerekli olan esansiyel bir amino asittir ve 20 amino asit arasında TRP, proteinlerde ve plazmada en düşük oranda bulunanlardan biridir. Vücutta bulunan nispeten düşük TRP miktarı, çeşitli fizyolojik işlevlerde yer aldığı bilinen bu amino asit için tekil bir özelliktir (Le Floch ve ark 2011, Modoux ve ark 2021).



Şekil 1.2 Triptofanın kimyasal yapısı (Friedman 2018)

TRP'den dört biyosentetik yol ortaya çıkmaktadır: proteinlerin sentezi, serotonin sentezi, triptamin sentezi ve kinürenin yolu (KP) (Pawlowski ve ark 2021).

Esansiyel amino asit olan TRP, kinürenin (KYN) yolu olarak bilinen enzimatik bir kaskadda kinürenik asit (KNYA), 3-hidroksikinürenin (3-HK) ve kinolinik asit (QA) dahil olmak üzere çeşitli nöroaktif bileşiklere indirgenir. KYN yolunun disregülasyonu, temel

aktif metabolitlerin hiper veya hipofonksiyonu ile sonuçlanır ve çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilidir (Chen ve Guillemain 2009, Schwarcz ve ark 2012, Bilgic ve ark 2022, Isık ve ark 2023).

Serum, beyin omurilik sıvısı (CSF) ve/veya beyin dokusunda KYN metabolitlerinde komplementer bir artışla birlikte TRP'nin degradasyonunun hızlanması HIV, kanser, romatoid artrit, amiyotrofik lateral skleroz ve inme gibi çeşitli hastalıklarda da sıklıkla gözlenmektedir (Chen ve Guillemain 2009).

TRP, bağışıklık, metabolizma ve sinir sistemi dahil olmak üzere insan fizyolojisini önemli ölçüde etkileyen metabolitlerin bir biyokimyasal öncüsüdür. TRP metabolizmasındaki bozulmalar, çeşitli nörolojik, metabolik, psikiyatrik ve bağırsak bozukluklarında bildirilmiş, onu hedef alan ilaçların geliştirilmesinin yolu açılmıştır (Modoux ve ark 2021).

1.8 TRP metabolizması

Esansiyel amino asit TRP, 4 degradasyon yolu sırasında üretilen fizyolojik olarak önemli birçok metabolitin öncüsüdür ve bunların başlıca ürünleri şu şekilde sıralanır:

- (1) Hidroksilasyon
 - Beyinde serotonin, 5-hidroksitriptamin veya 5-HT
 - Epifizde melatonin
- (2) Dekarboksilasyon (triptamin)
- (3) Transaminasyon (indolepirüvik asit [İPA])
- (4) Oksidasyon (kinürenin yolağı; KP): TRP degradasyonunun ~%95'ini oluşturan yoldur (Badawy 2017, Platten ve ark 2019).

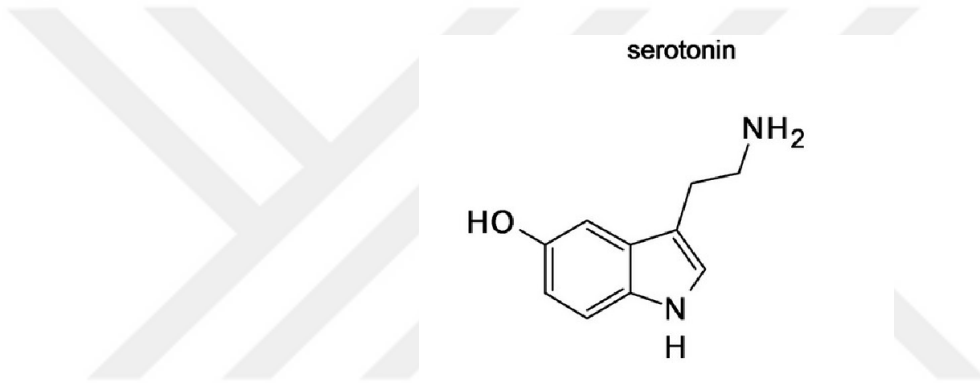
1.8.1 Hidroksilasyon

1.8.1.1 Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), esansiyel amino asit TRP'dan sentezlenen bir monoamin molekülüdür (Bakshi ve Tadi 2020). CNS'de serotonin, duygusal kontrol, gıda alımı, uyku ve ağrı işleminin modülasyonunda yer alan anahtar bir nörotransmitter görevi görür. Bununla birlikte, merkezi serotonin, vücudun toplam serotonininin yalnızca

küçük bir kısmını oluşturur. Serotoninin %90'dan fazlası gastrointestinal (GI) kanalında (özellikle arka bağırsakta) bulunur ve serotonin esas olarak enterokromaffin hücrelerden üretilir. Normal fizyolojik koşullar altında periferik serotonin, BBB geçemez, dolayısıyla farklı merkezi ve periferik serotonin havuzlarına işaret eder (Meguid ve ark 2000, Sharma ve Sharma 2012, Gao ve ark 2020).

Serotonin, TRP'nın 5-hidroksilasyonu ile 5-hidroksitriptofan (5-HTP) oluşur ve ardından 5-HTP'nin hızlı dekarboksilasyonu ile 5-hidroksitriptamin (5-HT) sentezlenir (Hamon ve Glowinski 1974).



Şekil 1.3 Serotonin yapısı (Hoseini ve ark 2019)

Serotonin bir etilamin zincirine bağlanmış, indol olarak bilinen bir bisiklik halka sisteminden oluşur. Hidroksil (OH) grubu, etilamin zincirindeki karbon atomlarından birine bağlanır ve amino grubu (NH₂) zincirin diğer ucuna bağlanır. Serotoninin moleküler formülü C₁₀H₁₂N₂O'dur (National Center for Biotechnology Information 2023).

Bu dizideki ilk ve hız sınırlayıcı reaksiyon, yakından ilişkili fenilalanin ve tirozin hidroksilazları içeren aromatik amino asit hidroksilazlar ailesine ait bir enzim olan triptofan-5-monooksijenaz veya hidroksilaz (EC 1.14.16.4) tarafından katalize edilir. 5-monooksijenaz, TRP ve moleküler oksijen olmak üzere iki substratın yanı sıra bir elektron donörü olarak görev yapan indirgenmiş bir pterin kofaktörü, L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterini (6R-BH₄) kullanır.

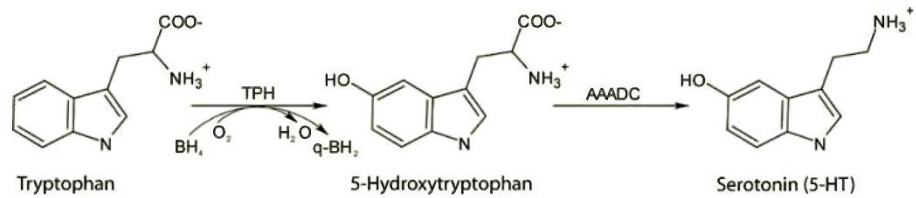


Hidroksilasyon reaksiyonunda, 6R-BH₄ kararsız bir kinonoid dihidrobiopterine dönüştürülür ve kinonoid dihidropteridin redüktaz tarafından NADH (veya NADPH) varlığında tekrar tetrahidro forma dönüştürülür. Reaksiyon yolundaki ikinci enzim olan aromatik L-alfa amino asit dekarboksilaz (EC 4.1.1.28), geniş bir substrat spesifikliğine sahip çözünür bir piridoksal-5'-fosfat bağımlı enzimdir. Eser miktardaki 5-HTP optimum substratlarından biridir ve serotonerjik nöronlarda dekarboksilasyona uğrayarak hızla 5-HT oluşur (Boadle-Biber 1993).

1.8.1.2 Triptofan Hidroksilaz (TPH)

TPH, 5-HT sentezinde hız sınırlayıcı enzimidir ve insan vücudundaki fonksiyonu ve lokalizasyonu son 50 yıldır incelenmektedir. TPH, serotonin ve katekolamin nörotransmitterlerinin biyosentezlerindeki ilk adımda aromatik amino asit substratlarının yan zincirlerinin hidroksilasyonunu katalize ederek 5-hidroksitriptofan oluşturur (Roberts ve Fitzpatrick 2013, Swami ve Weber 2018).

TPH'nin iki izoformu tanımlanmıştır: TPH1 ve TPH2, her ikisi de benzersiz özelliklere sahiptir ve TPH1'in esas olarak epifiz bezinde ve bağırsak, dalak ve timus gibi periferik dokularda, TPH2'nin ise ağırlıklı olarak beyin sapında bulunduğu doku spesifikliği göstermiştir. İnsan vücudundaki 5-HT'nin %90'ı, hız sınırlayıcı enziminin triptofan hidroksilaz 1 (TPH1) olduğu gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücreleri tarafından üretilir (Swami ve Weber 2018).

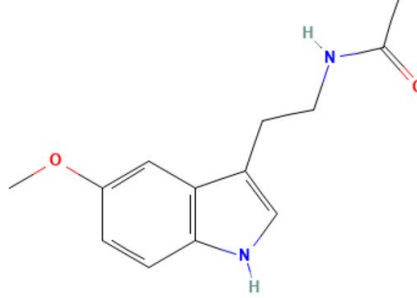


Şekil 1.4 Triptofan hidroksilaz, tetrahidroiopterin (BH₄) ve dioksijen yardımcı substratlarını kullanarak serotonin (5-hidroksitriptamin) biyosentezinde hız sınırlayıcı adımı katalize eder. Serotonin biyosentezindeki sonraki ve son reaksiyon aromatik amino asit dekarboksilaz (AAADC) tarafından katalize edilir (Carkaci-Salli ve ark 2006)

1.8.1.3 Melatonin

Melatonin, 5HT'den üretilir ve epifiz organı ile retinanın merkezi bir rol oynadığı günlük süreçlerin senkronizasyonunda yer alan ritmik bir hormonal sinyaldir. Dolayısıyla

TRP, melatonin hormonunun (N-asetil-5-metoksitriptamin) biyosentezi için dolaylı bir öncüsüdür (Diabetes ve ark 2012, Mokkaes ve ark 2022)



Şekil 1.5 Melatonin yapısı (National Center for Biotechnology Information 2023)

Melatonin, bir bisiklik halka sisteminden oluşmakta; bu halkalardan biri benzen halkası ve diğeri bağlanmış pirol halkasıdır. Pirol halkasındaki karbon atomlarından birine OH grubu ve pirol halkasındaki başka bir karbon atomuna NH grubu bağlıdır. Melatoninin moleküler formülü $C_{13}H_{16}N_2O_2$ 'dir (National Center for Biotechnology Information 2023).

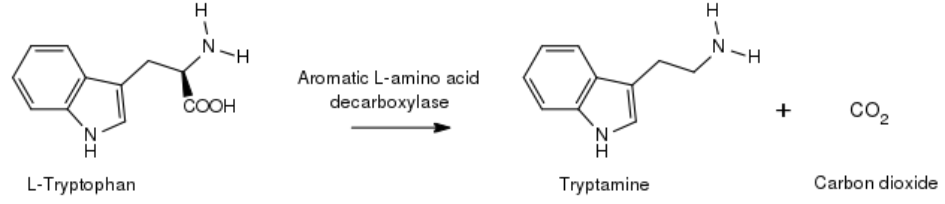
Melatonin üreten hücrelerde, TRP önce 5HT'ye dönüştürülür (Şekil 1.11), ardından iki enzimatik adımla melatonine dönüştürülür: aril-alkilamin N-asetil transferaz (AANAT) tarafından katalize edilen serotoninin N-asetilserotonin'e dönüştürülmesi; EC 2.3.1.87) ve ardından N-asetilserotoninin hidroksiindol-O-metiltransferaz tarafından katalize edilen melatonine dönüşümü (Hoseini ve ark 2019).

1.8.2 Dekarboksilasyon

TRP'nin dekarboksilasyonu genellikle dekarboksilazlar olarak bilinen enzimler tarafından katalize edilir. Dekarboksilazlar, TRP'nin triptamine dönüşümünü kolaylaştıran triptofan dekarboksilazdır (TDC). Triptamin, serotonin, melatonin ve eser aminler dahil olmak üzere çeşitli önemli bileşikler için öncü görevi gören biyolojik olarak aktif bir moleküldür.

TRP'nin dekarboksilasyonu, karboksil grubunun (-COOH) TRP molekülünden uzaklaştırılmasıyla gerçekleşir (şekil 1.5) ardından, bir yan ürün olarak karbondioksiti (CO_2) serbest bırakır. Ortaya çıkan triptamin, daha sonra organizmada veya dokuda

bulunan spesifik metabolik yola ve enzimatik aktiviteye bağılı olarak farklı bileşikler oluşturmak için daha fazla enzimatik reaksiyona girebilir (Badawy 2019).



Şekil 1.6 Triptofandan triptamin sentezi

1.8.2.1 Monoamin oksidaz (MAO) metabolizması

Triptamin, karaciğerde ve diğer dokularda monoamin oksidaz (MAO) enzimi tarafından oksidatif deaminasyona uğrar. MAO, bir amino grubunun (-NH₂) triptaminden uzaklaştırılmasını katalize ederek indoleasetaldehit oluşumuna neden olur. Bu reaksiyon, yan ürün olarak amonyak (NH₃) üretir.

1.8.2.2 Aldehit dehidrogenaz (ALDH) metabolizması

MAO metabolizmasının ürünü olan indoleasetaldehit, aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi tarafından daha fazla metabolize edilir. ALDH, indolasetaldehitin indoleasetik asit oluşturmak üzere oksidasyonunu katalize eder. Bu metabolik adım, aldehit grubunun (-CHO) bir karboksil grubuna (-COOH) dönüştürülmesini içerir (Bellmaine ve ark 2020).

1.8.2.3 Konjugasyon reaksiyonları

Ortaya çıkan indolasetik asit, glukuronik asit veya kükürt içeren bileşikler gibi diğer moleküllerle konjugasyon reaksiyonlarına girer. Bu konjugasyon reaksiyonları, bu moleküllerin indolasetik asidin karboksil grubuna eklenmesini içerir, suda daha fazla çözünür ve vücuttan kolayca atılan konjugatlar oluşturur (Berg ve ark 2002, Nelson ve ark 2008)

1.8.3 Transaminasyon

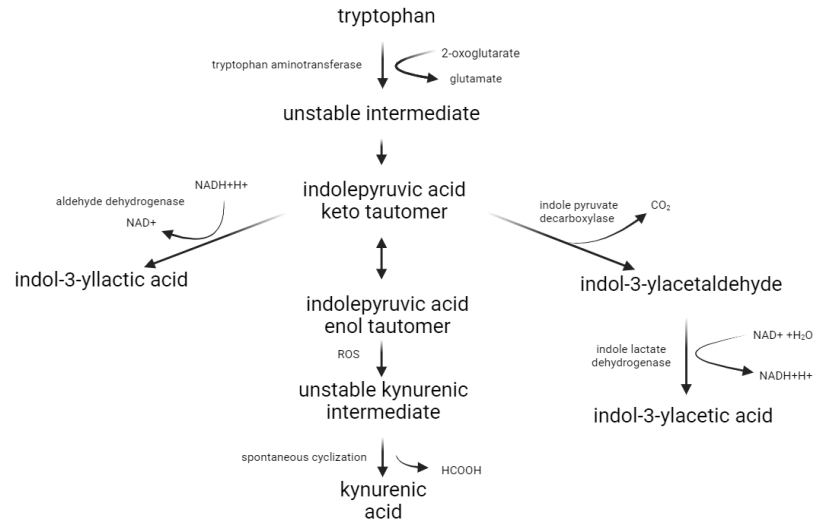
Triptofan aminotransferaz veya indolepirüvat aminotransferaz olarak da bilinen triptofan transaminaz, TRP'nin transaminasyonunu katalize ederek indolepirüvik asit oluşumuna yol açan bir enzimdir. Bu reaksiyon, bir amino grubunun (-NH₂) TRP'dan bir

keto aside transferini içerir, böylece İPA ve farklı bir amino asidin üretilmesiyle sonuçlanır (Badawy 2019). Triptofan transaminaz ile gerçekleşen reaksiyon:



Bu reaksiyonda, TRP'nin amino grubu α -ketoglutarata aktarılarak İPA ve ortaya çıkan amino asit olarak glutamat oluşur. İPA, TRP metabolizmasında önemli bir ara maddedir. İndol türevleri ve nörotransmitter serotonin dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin sentezi için bir öncü görevi görür (Olatunji ve ark 2017).

İPA'in son yıllarda önemli bir KYN metaboliti olan KYNA'de dönüştürüldüğü gösterilmiştir (Şekil 1.6'te gösterildiği gibi), İPA tautomerizasyon yeteneğine sahiptir ve başlangıçta üretilen keto formu enol formuna tautomerize olduğunda, ikincisi ROS etkisi ile KYN ara ürününe dönüştürülür ve spontan olarak KYNA'de çevrilir. İPA'tan KYNA oluşumunun iki potansiyel mekanizması bulunmaktadır: ROS tarafından enzimatik olmayan üretim ve İPA geri transaminasyonu yoluyla TRP'den üretilen kinüreninin transaminasyonu ile üretim (Badawy 2019).



Şekil 1.7 Transaminasyon veya indolpirüvik asit yolu

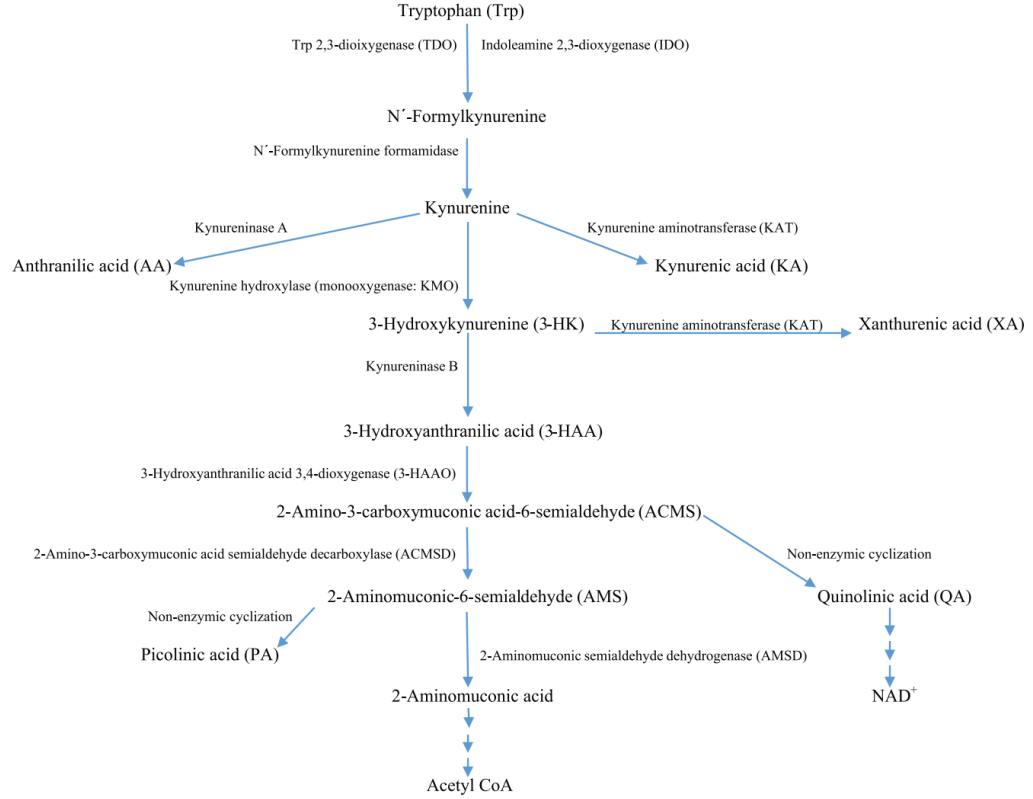
1.8.4 Oksidasyon (Kinürenin yolağı; KP)

KP, TRP'den nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) sentezi için gerekli tüm enzimleri içermekte ve normal fizyolojik koşullar altında genel TRP degradasyonunun

~%90'ından sorumlu olan karaciğerde bulunmaktadır. KP ekstra hepatik olarak da bulunur, fakat TRP degradasyonuna katkısı normalde minimaldir (%5-%10), ancak immün aktivasyon koşulları altında kantitatif olarak daha önemli hale gelmektedir.

TRP, esas olarak karaciğerde TRP 2,3-dioksijenazın (TDO; EC 1.13.11.11) veya ekstra hepatik olarak indoleamin 2,3-dioksijenazın (İDO; EC 1.13.11.17) etkisiyle N'-formilkinürenine (NFK) dönüştürülür. N'-formilkinürenin daha sonra NFK formamidaz (FAM) tarafından kinürenine hidrolize edilir.

KYN esas olarak kinürenin hidroksilaz (kinürenin monooksijenaz; KMO) tarafından hidroksilasyon ile 3-HK'ye ve ardından 3-HK'nin kinüreninaz tarafından hidrolizi gerçekleşerek 3-hidroksiantranilik asit (3-HAA)'ya metabolize edilir. Ayrıca İDO enzimi KYN'i antranilik aside (AA) hidrolize edebilir. Hem KYN hem de 3-HK, KAT enzimi ile KYNA ve ksantürenik aside (XA) transamine edilebilir. Pikolinik asit (PİC) ise, aminomukonik asit semialdehitin non-enzimatik siklizasyonu ile oluşturulur (Şekil 1.7) (Badawy 2017, Özdemir ve ark 2023).



Şekil 1.8 Triptofan metabolizmasının şeması (Badawy 2017)

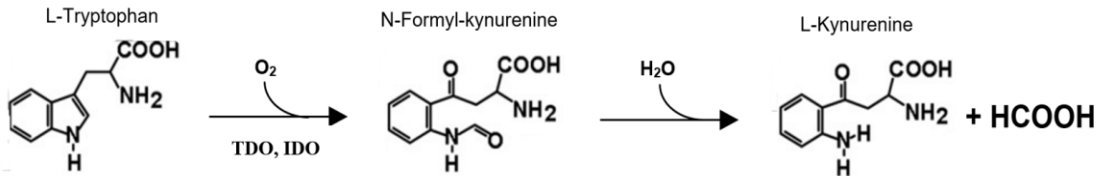
1.8.4.1 Triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO)

TDO, periferde TRP metabolizmasının KP'undaki hız sınırlayıcı, karaciğerde yerleşik bir enzimdir, ayrıca TRP'nin oksidatif bölünmesini katalize eder ve homeostatik plazma TRP konsantrasyonlarını düzenler. Tetramerik holoenzim, tetramer başına iki heme birimi içerir, demir ve bakıra bağımlıdır ve katalitik döngüde moleküler oksijen kullanır (Botting 1995). TDO ekspresyonu, TRP ve bazı analogları (α -metiltriptofan dahil) tarafından farklı bir allosterik aktivasyon bölgesindeki etki yoluyla indüklenebilir veya aktivitesi arttırılabilir; sonuç olarak, TRP yüklemesi birkaç saatlik bir süre içinde aktiviteyi dört ila on kat artırabilir. Birden çok TRP analogu TDO'yu etkinleştirebilse de tek substrat TRP'dır. TDO, indoleaminler [triptamin, 5-HTP ve melatonin dahil] tarafından kompetitif bir şekilde inhibe edilir ve indirgenmiş NADP formu ve diğer nikotinamid analogları tarafından son ürün inhibisyonuna uğramaktadır (Schutz ve ark 1972, Gál ve Sherman 1980, Botting 1995, Eryavuz Onmaz ve ark 2022).

1.8.4.2 İndolamine 2,3-dioksijenaz (İDO)

IDO, TRP ve 5HT dahil olmak üzere indol halkaları içeren bileşiklerin oksidatif katabolizmasında ilk, hız sınırlayıcı adımı katalize eder (Şekil 1.9). IDO1 genlerini ifade eden hücreler TRP'yi tüketir ve katabolit KYN'den sonra kinüreninler olarak bilinen biyoaktif katabolitleri üretir. IDO'nun aşağı akışındaki enzimler KYN'i daha da indirgeyerek KYNA, 3-hidroksi-antranilik asit (3-HAA), kinolinik asit (QA), niasin ve diğer katabolitleri üretir (Mellor ve ark 2017, ONMAZ ve ark 2021).

IDO, TRP katabolizmasında rol oynayan anahtar metabolik enzimdir. İmmünomodülatör işlevi ilk olarak Munn ve arkadaşları tarafından, gebelik sırasında maternal T lenfositlerinden fetal korumada İDO'nun oynadığı önemli rolü vurgulayan bir çalışmada tanımlanmıştır. Keşfinden bu yana, IDO birçok immünolojik bağlamda incelenmiştir. IDO'nun immün baskılama üzerindeki etkileri, TRP varlığının azalmasına ve TRP metabolitlerinin oluşumuna bağlı olup, IDO eksprese eden hücrelere yakın olan T lenfositleri üzerinde, özellikle proliferasyon, fonksiyon ve sağkalım üzerinde çok yönlü olumsuz etkilerle sonuçlanmaktadır. Daha spesifik olarak, IDO tarafından TRP'nin parçalanması, general control nonderepressible 2 (GCN2) kinaz yolunun aktivasyonu yoluyla T hücre proliferasyonunu doğrudan etkiler. Dahası, düşük TRP konsantrasyonu, aşağı yönlü bir metabolit olan KYN varlığı ile birleştiğinde, T-hücresi reseptörü ζ zincirinin ekspresyonunu azaltarak geri dönüşümlü T-hücresi anejisine neden olur. Son olarak, IDO aktivitesi CD4⁺ T hücrelerinde düzenleyici bir fenotipi destekliyor gibi görünmektedir (Godin-Ethier ve ark 2011). Karaciğerde yerleşik enzim olan TDO ve tüm vücutta bulunabilen uyarılabilir enzim olan IDO kıyaslaması özet olarak Tablo 1.1 de verilmiştir.



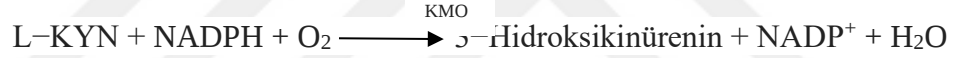
Şekil 1.9 TDO ve IDO reaksiyonu ile KYN oluşumu (Thomas ve ark 2007)

Tablo 1.1 TDO ve IDO özelliklerinin karşılaştırılması (Le Floch ve ark 2011)

	TRP 2,3-Dioksijenaz, TDO; EC 1.13.11.11	İndoleamin 2,3-Dioksijenaz, IDO; EC 1.13.11.17
Substratlar	L-Triptofan	L- ve D-Triptofan 5-Hidroksitriptofan 5-Hidroksitriptamin (serotonin)
Kofaktörler	Moleküler oksijen (hem)	Süperoksit anyonu
Doku dağılımı	Karaciğer (deri)	Her yerde
Fonksiyonlar	Triptofanın aşırı degradasyonu	Bağışıklık düzenlemesi
Regülasyon	Triptofan, glukokortikoidler	IFN- γ , LPS, virüs, bakteri

1.8.4.3 Kinürenin 3-Monooksijenaz (KMO)

KP'nda en önemli enzimlerinden biri de kinürenin 3-monooksijenaz enzimidir. KMO, KP'nun bir parçası olarak KYN'nın 3-HK'ne dönüşümünü katalize etmek için flavine bağlı bir enzimdir.

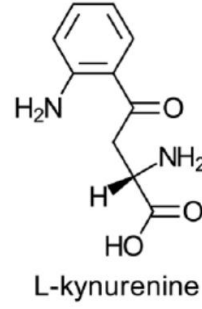


KMO, NAD(P)H bağımlı flavin monooksijenaz (FMO) ailesine aittir. Bir gen tarafından kodlanmakta ve bir FAD kofaktörüne sahiptir. NADPH veya NADH kullanır, flavin indirgenerek $\text{NADP}^+/\text{NAD}^+$ salgılanır ve onu Sınıf A flavoprotein aromatik hidroksilaz olarak kategorize eden bir dinükleotid bağlama alanına sahiptir. 437-513 kalıntı tüm KMO proteinlerini oluşturmakta ve insan KMO'sı 486 amino asit uzunluğunda ve yaklaşık 50 kDa ağırlığından oluşmaktadır. KMO, KYN'i nörotoksinler 3-HK, 3-HAA ve QA'e dönüştürür (Hughes ve ark 2022).

1.9 KP metabolitleri

1.9.1 L-kinürenin (L-KYN)

KYN, TRP metabolizması sırasında oluşan $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ kimyasal formülüne sahiptir ve yan zincirinde bir karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) içerir (şekil 1.9). Memelilerde KP, total TRP katabolizmasının yaklaşık %95'ini temsil eden, kinüreninler olarak bilinen çeşitli metabolitlerin oluşumuna yol açan ve nihayetinde hücrel redoks reaksiyonları için gerekli kofaktörü üreten (nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)) TRP için birincil katabolik yoldur (Ramírez Ortega ve ark 2022).



Şekil 1.10 Kinürenin kimyasal yapısı (Friedman 2018)

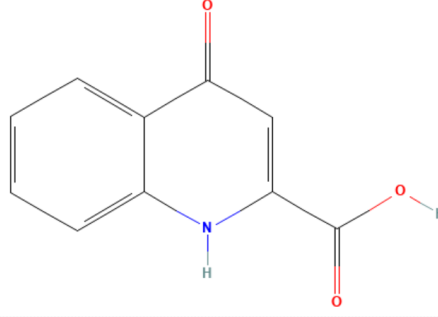
L-KYN, farklı KP enzimleri için bir substrattır: antranilik asit (AA) üretmek için kinüreninaz; 3-HK üretmek için kinürenin-3-monooksijenaz (KMO) ve KYNA oluşturmak için kinürenin aminotransferazlar (KAT'ler). Bu metabolitler, bağışıklık sistemi fonksiyonu, nörodejenerasyon ve psikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik ve patolojik süreçte yer alır (Ramírez Ortega ve ark 2022).

L-KYN'in makromolekülleri oksidatif modifikasyonlara karşı koruyabilen potansiyel bir endojen antioksidan olarak düşünülebileceğini kuvvetle göstermektedir. Ayrıca L-KYN, aril hidrokarbon reseptörünün (AhR) endojen bir ligandı olarak tanımlanmıştır (Isabel Cuartero ve ark 2016).

Endotel IDO ile L-TRP'nin L-KYN'e katabolizmasının arteriyel damar gevşemesine katkıda bulunduğunu ve bu nedenle L-KYN'in inflamasyon sırasında endotel kaynaklı bir vazodilatör olarak konumlandırıldığını göstermiştir (Wang ve ark 2010).

1.9.2 Kinürenik Asit (KYNA)

KYNA $C_{10}H_7NO_3$ kimyasal formülüne sahiptir ve kimyasal yapısında bir karboksilik asit grubu ($-COOH$) ve bir amino grubu ($-NH_2$) içerir. Ayrıca aromatik halka yapısına ve yan zincirinde bir karbonil grubuna ($C=O$) sahiptir (Şekil 1.10) (National Center for Biotechnology Information 2023).



Şekil 1.11 Kinürenik asit kimyasal yapısı (National Center for Biotechnology Information 2023)

Anormal KYNA seviyeleri, şizofreni, Alzheimer hastalığı ve Huntington hastalığı dahil olmak üzere çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde yer almaktadır (Turski ve ark 1988, Zádori ve ark 2009).

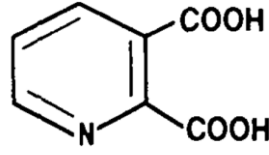
KYNA, N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR'lar), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptörleri ve kainat reseptörleri dahil olmak üzere 3 iyonotropik glutamat reseptörünün bir antagonisti olarak hareket eder. Bununla birlikte KYNA, NMDAR'ın glisin bölgesini öncelikli olarak ve kompetitif bir şekilde inhibe eder.

KYNA ayrıca $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ($\alpha 7$ nAChR) bir antagonistidir; bu reseptörler üzerindeki inhibe edici etkisi, bir $\alpha 7$ nAChR pozitif allosterik modülatör olan galantamin tarafından zıt şekilde uyarılan bir allosterik güçlendirici bölge ile etkileşimi yoluyla non-kompetitif bir şekilde elde edilir. KYNA ayrıca G-protein-bağlı reseptör (GPR35)'i ve Ahr aktive eder.

Ek olarak, KYNA serbest radikal temizleyici ve antioksidan olarak fonksiyon görür. Nöronal eksitasyonu bloklama ve serbest radikalleri temizleme kapasitesi göz önüne alındığında, KYNA'nın nöroprotektif ve antikonvülsan özelliklere sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Plitman ve ark 2017).

1.9.3 Kinolinik asit (QA)

QA, $C_7H_5NO_4$ kimyasal formülüne sahip (Şekil 1.11) organik bir bileşiktir. Hem bir piridin halkası hem de bir karboksilik asit fonksiyonel grubu içeren heterosiklik aromatik bir bileşiktir (HEYES ve ark 1992).



Şekil 1.12 Kinolinik asit kimyasal yapısı (HEYES ve ark 1992)

QA, iki yol izlemektedir. Biri non-enzimatik yol ile veya kinolinat sentaz ile 3-hidroksiantranilik asitten (3-HAA) QA sentezlenir. KP'nun nöroaktif bir metaboliti olan QA beyinde ve CSF'te nanomolar konsantrasyonlarda bulunur ve Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve multipl skleroz dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozuklukların patogeneğinde yer alır (HEYES ve ark 1992, Isabel Cuartero ve ark 2016).

QA, nöronlarda eksitotoksiteye neden olan güçlü bir N-metil-D aspartat reseptör agonistidir ve bir eksitotoksin olarak yüksek in vivo potansiyele sahiptir (Lugo-Huitrón ve ark 2013, Pawlowski ve ark 2021).

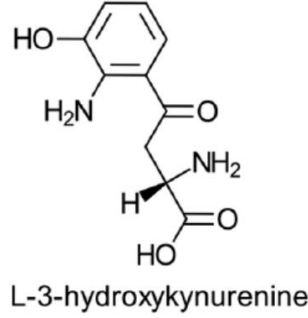
QA tarafından NMDA reseptörüne bağlı aktivasyon, intraselüler Ca^{2+} akışı nedeniyle peroksinitrit seviyelerini artıran ve hücreye zarar veren ROS üretir. Bununla birlikte nörotoksik kapasitesi, endojen antioksidanların uzaklaştırılması, astrositler tarafından glutamat alımının inhibisyonu, ROS oluşumu ve hatta metabolik bozulma gibi farklı mekanizmalara da bağlanabilir.

QA, nöronal aktiviteyi modüle etmenin yanı sıra, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin ekspresyonunu ve salgılanmasını artırarak ve normal T hücrelerinin eksprese ettiği aktivasyon üzerinde düzenleyerek CNS içinde lokal inflamasyonun başlatıcısı ve promotörü olarak da hareket edebilir (Isabel Cuartero ve ark 2016).

1.9.4 3-Hidroksikinürenin (3-HK)

3-HK, $C_{10}H_{12}N_2O_4$ kimyasal formülüne sahip organik bir bileşiktir (Şekil 1.12). 3-HK'nin yapısı, bir piridin halkası ve bir karboksilik asit grubunun yanı sıra, bir hidroksil

grubu ve piridin halkasına bağı bir amino grubu içerir. Bu fonksiyonel gruplar, çeşitli enzimatik reaksiyonlara katılmasına ve vücuttaki reseptörlerle etkileşime girme yeteneğine izin verir (Colín-González ve ark 2013).



Şekil 1.13 Hidroksikinürenin kimyasal yapısı (Friedman 2018)

3-HK, sitotoksik özelliklere sahip başka bir nöroaktif TRP'nın ana katabolik yolu olan KP metabolik bir ara ürünüdür. Artmış 3-HK seviyesinin, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu demansı gibi çeşitli nörodejeneratif bozukluklar için temel bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Jeong ve ark 2004, Isabel Cuartero ve ark 2016).

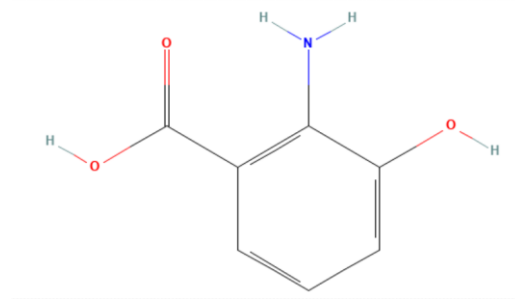
3-HK, hidrofobik yapısı nedeniyle BBB'yi geçebilir ve beyindeki biyo elverişliliği artırır. Ek olarak, doku hasarı veya inflamasyondan sonra KMO ekspresyonu ve 3-HK üretimi de artarak KYN katabolizmasını QA üretimine doğru kaydırır. Ayrıca, 3-HK dahil olmak üzere KP'nun metabolik ara ürünlerinin intraserebroventriküler bir enjeksiyondan sonra konvülsiyonları indükleyebilir (Jeong ve ark 2004, Isabel Cuartero ve ark 2016).

Ayrıca 3-HK tarafından ROS üretimi ve birikimi gerçekleştirilir. Buna ek olarak, 3-HK'nin, taşıyıcı aracılı hücresel alıma ve intraselüler oksidatif stres oluşumuna bağı olan birçok nörodejeneratif bozukluğun patolojisiyle ilgili beyin bölgesi seçiciliği ve apoptotik özellikleri ile nöronal hücre ölümünü indüklediğini düşünülmektedir (Jeong ve ark 2004).

1.9.5 3-Hidroksi-antranilik asit (3-HAA)

3-HAA, C₇H₇NO₃ kimyasal formülüne sahip organik bir bileşiktir (şekil 1.13). 3-HAA'nın aromatik yapısı olan, bir benzen halkası ve bir karboksilik asit grubunun yanı

sıra, bir hidroksil grubu ve benzen halkasına bağlı bir amino grubu içerir (Schwarcz ve Pellicciari 2002, National Center for Biotechnology Information 2023)



Şekil 1.14 Hidroksi-antranilik asit kimyasal yapısı (National Center for Biotechnology Information 2023)

3-HAA, otooksidasyon ile ROS üretme kabiliyeti nedeniyle ana serbest radikal üreticilerinden biri olarak bilinmektedir. Bu otooksidasyon prosesi ilk olarak kinonimin'e oksitlenen antraniloil radikalının üretilmesinden oluşur. Daha sonra, kinonimin üzerindeki bir yoğunlaşma ve oksidatif reaksiyon ile sinnabarınik asid oluşur.

Ayrıca 3-HAA'nın, bir kaspaz-8 ve sitokrom c'ye bağlı apoptoz yoluyla bağışıklık hücrelerinin, özellikle farklılaşmış T yardımcı hücreleri 1'in hayatta kalmasını modüle ettiğini öne sürer. 3-HAA, otoimmün nöro-inflamasyonu modüle eder ve anti-inflamatuar ve koruyucu etkileriyle iyi bilinen bir enzim olan hemeoksijenaz-1'i (HO-1) indükleyerek doğuştan gelen bağışıklığı düzenler.

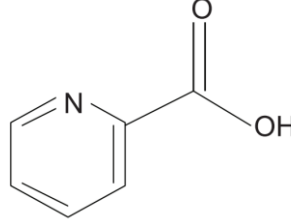
Diğer KP katabolitlerine ek olarak, 3-HAA'nın çeşitli antioksidan etkileri olduğu görülmektedir. 3-HAA'nın, LDL lipid peroksidasyonunu önleyen ve beyinde oksidatif strese karşı koruyan güçlü bir antioksidan olarak rolü bulunur (Isabel Cuartero ve ark 2016).

Ayrıca, 3-HAA'nın son zamanlarda lipid metabolizmasını düzenleyerek ve vasküler inflamasyonu azaltarak ateroskleroza inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhang ve ark 2012, Polyzos ve ark 2015).

1.9.6 Pikolinik Asit (PİC)

PİC, C₆H₅NO₂ kimyasal formülüne sahip organik bir bileşiktir (Şekil 1.14). Piridinin bir türevidir ve biyolojik sistemlerde önemli bir şelatlama maddesidir. PİC,

nitrojen atomuna bağlı bir metil grubu ile bir karboksilik asit grubuna ve bir piridin halkasına sahiptir. Çeşitli metal iyonları, özellikle çinko ile stabil kompleksler oluşturabilir, bu nedenle vücuttaki çinko seviyelerinin düzenlenmesini önemli kılar (Donangelo ve King 2012, National Center for Biotechnology Information 2023)



şekil 1.15 Pikolinik asidin kimyasal yapısı (Grant ve ark 2009)

PİC hücre kültürü süpernatantları, kan serumu, CSF, insan sütü, pankreas suyu ve bağırsak homojenatları dahil olmak üzere çeşitli biyolojik ortamlarda tespit edilmiştir. Ayrıca immünomodülatör etkileri olduğu bilinmektedir ve diyabet, kanser ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere bir dizi koşuldaki potansiyel terapötik uygulamaları için incelenmiştir (Donangelo ve King 2012, Isabel Cuartero ve ark 2016).

QA ve KYNA, uyarıcı NMDA reseptörünü modülasyonları nedeniyle büyük ilgi gören iki nöroaktif KP metabolitidir. QA, NMDA reseptörünün aşırı aktivasyonu ile nörotoksik etkiler gösterirken, KYNA, bir allosterik glisin bölgesi yoluyla reseptör fonksiyonunu bloke ederek nöroproteksiyon etki gösterir. Dolayısıyla bu iki metabolit arasında dengeli bir oranın korunması önemlidir. Bununla birlikte, çoğu zaman göz ardı edilen, PİC'in bilinmeyen bir mekanizma yoluyla QA'in toksik etkilerine karşı antagonistik özellikler gösterdiği gözlemidir (Grant ve ark 2009).

PİC, Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} ve Pb^{2+} gibi çok çeşitli bivalent metalleri şelatlama kapasitesiyle en iyi şelatlama maddelerinden biri olarak bilinir. şelatör özelliklerinin yanı sıra, PİC ayrıca bağışıklık sistemi üzerinde de bir rol oynar. Spesifik olarak, IFN- γ varlığında PİC, makrofaj inhibitör proteini-1 α (MIP-1 α) ve (MIP-1 β) yoluyla makrofajları aktive eder ve ayrıca indüklenebilir nitrik oksit sentazın ekspresyonunu indükler (Mackenzie ve Oteiza 2007, Isabel Cuartero ve ark 2016).

Beyinde, PİC, QA ile aşırı uyarılmanın neden olduğu nörotoksik bir bağlamdan sonra nükleus bazalisin kolinerjik nöronlarında nöroprotektif bir etki göstermiştir. Ek olarak PİC, iyonotropik amino asit nörotransmitter glisin reseptörü üzerinde de agonistik aktiviteye sahiptir. Son olarak, PİC'nin olasılıkla hidroksil radikalleri üretme kapasitesinden dolayı birkaç hipokampal, substantia nigra ve striatal hücresel toksisiteye neden olduğu tanımlanmıştır (Isabel Cuartero ve ark 2016).

1.9.7 Antranilik Asit (ANA)

2-aminobenzoik asit olarak da bilinen ANA, $C_7H_7NO_2$ kimyasal formüle sahip olan organik bir bileşiktir (Şekil 1.15). Bir karboksilik asit ($-COOH$) ve bitişik konumlara bağlı bir amino ($-NH_2$) grubuna sahip bir benzen halkasından oluşur (National Center for Biotechnology Information 2023).



Şekil 1.16 Antranilik Asit kimyasal yapısı (National Center for Biotechnology Information 2023)

ANA, boyalar, farmasötikler ve zirai kimyasallar dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin sentezinde önemli bir ara maddedir. Aynı zamanda esansiyel amino asit olan TRP'nın sentezi için bir yapı taşıdır ve bitki hormonu oksinin biyosentezinde rol oynar.

ANA'nın anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir, dolayısıyla artrit ve inflammatuar bağırsak hastalığı gibi inflamasyonla bağlantılı durumlar için potansiyel bir terapötik ajan haline getirmektedir (Lugo-Huitrón ve ark 2013).

ANA ve türevlerinin, bağışıklık hücreleri tarafından $IL-1\beta$ ve $TNF-\alpha$ gibi proinflammatuar sitokinlerin üretimini engelleyebildiğini göstermiştir. Dolayısıyla, ANA'nın bağışıklık tepkisini modüle edebileceğini ve inflamasyonu azaltabileceğini düşündürmektedir.

Ek olarak, bazı çalışmalar, ANA'nın inflamatuvar yanıtta anahtar rol oynayan lipid bileşikleri olan prostaglandinlerin üretiminde yer alan enzimlerin aktivitesini inhibe edebileceğini öne sürmüştür. Prostaglandinlerin üretimini bloke ederek, ANA vücuttaki inflamasyonu azaltabilir.

Ayrıca ANA, inflamasyondan sonra hidroksil radikallerinin seviyelerini azaltan bir anti-inflamatuvar kompleks ANA-Cu²⁺ oluşturan bakıra bağlanabilir (Isabel Cuartero ve ark 2016).

1.10 Beyinde TRP metabolizması

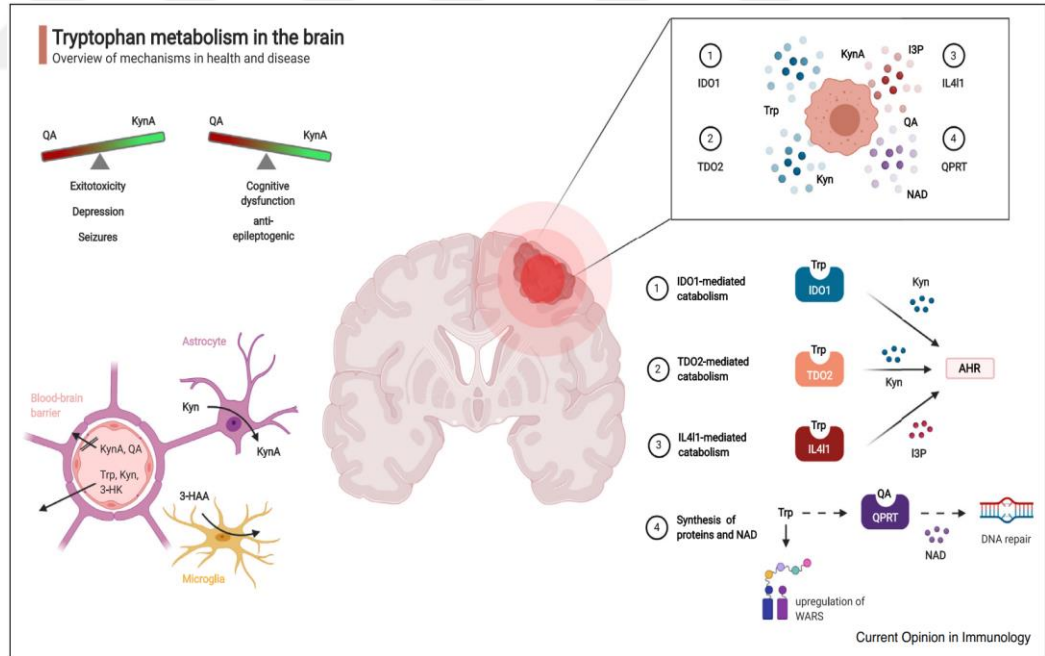
Beyindeki TRP metabolizması, sistemik TRP metabolizmasından BBB ile ayrılır. Özellikle, TRP, KYN ve 3-HK büyük amino asit taşıyıcısı aracılığıyla BBB boyunca aktif olarak taşınırken, KYNA ve QA taşınmaz. Beyinde TRP metabolitlerinin üretimi oldukça hücre tipine özgüdür. Astrositler öncelikle kinürenin amino transferaz enzim aktivitesi yoluyla nöroprotektif metabolit KYNA üretirken, mikroglial hücreler 3-HAA-3,4-dioksijenaz (HAAO) aktivitesi yoluyla 3-HAA'ten QA üretir (Platten ve ark 2021).

Dengesiz TRP seviyeleri veya metabolitlerinin düzensizliği, depresyon, şizofreni ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere çok çeşitli CNS bozukluklarına dahil edilmiştir. Bu patolojiler büyük ölçüde spesifik TRP metabolitlerinin nöro aktivitesi tarafından yönlendirilmektedir. QA, NMDA reseptörüne bağlanarak eksitotoksisite ve nörodejenerasyona aracılık eder. Bunun aksine, KYNA iyonotropik glutamat reseptörlerinin bir antagonistidir ve şizofrenide bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisi için KYNA ve QA üreten enzimlerin inhibitörleri araştırılmaktadır. Ayrıca hem KYNA hem de QA gliomalar tarafından üretilir ve beyin tümörü hastalarında sık görülen komorbiditelerde rol oynayabilir. Örneğin, yüksek KYNA seviyeleri beyin tümörü hastalarında bilişsel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Nöronal uyarılabilirliğin ve nöbetlerin kontrolü, TRP metabolitine maruz kalmanın bir başka etkisidir (Mithaiwala ve ark 2021, Huang ve ark 2023).

Beyin tümörü hastalarında sıklıkla görülen bir komorbidite olan depresyon da beyin TRP metabolizmasının değişmesiyle, yani serotonerjik yoldan uzaklaşıp KP'na

doğru bir kaymayla ilişkilendirilmiştir. Depresyondan etkilenen glioma hastalarında, frontal korteks ve talamusta depresyonu olmayan hastalara kıyasla daha yüksek düzeyde TRP alımı görülmektedir; bu da bu beyin bölgelerinde artmış TRP metabolizmasını yansıtır olabilir. Birlikte ele alındığında, beyin tümörlü hastalarda CSN TRP metabolizmasındaki değişiklikler, bu hastalığın çoklu komorbiditelerine katkıda bulunabilir (Comai ve ark 2020, Gong ve ark 2023).

Buna ek olarak, Trp metabolizmasının serotonerjik kolu, serotonin ve melatonin de dahil olmak üzere çeşitli nöroaktif maddeler ürettiği için nöropsikiyatrik fonksiyonları da modüle edebilir. İlginç bir şekilde, KP ve serotonerjik yol arasında çeşitli bağlantılar keşfedilmiştir: KP enzimleri IDO1/2, hem serotonin hem de melatonin bozabildikleri için serotonerjik yola katılırlar. Dahası, N-asetilserotonin IDO1'in pozitif allosterik modülatörü olarak hareket ederek KYN üretiminin artmasına neden olur (Davidson ve ark 2022).



Şekil 1.17 Beyinde TRP metabolizması (Platten ve ark 2021)

1.10.1 Beyin Hafıza Sisteminde Yer Alan KYN Metabolitleri

Beyinde KYNA, endojen beyin konsantrasyonlarında NMDA reseptöründeki glisin ko-agonist bölgelerinin endojen bir antagonisti olarak fonksiyon görür. NMDA reseptörü, sinaptik plastisitenin ve/veya çeşitli bilişsel fonksiyonların düzenlenmesi için

kritik öneme sahiptir. Özellikle, hipokampal CA3'teki NMDA reseptörleri, CA3 hücre topluluklarında depolanan bellek olaylarının yapay olarak ilişkilendirilmesi için gereklidir. Buna ek olarak, dendritik dikenlerin NMDA reseptör aracılı yapısal plastisitesi, öğrenme ve hafıza oluşumu sırasında beyindeki sinaptik iletimde önemli bir rol oynar, bu da prefrontal kortekste GABAerjik nörotransmisyonun kontrolünde endojen KYNA için önemli bir roldür. Özellikle, yaşlı beyinde ve birçok önemli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta artmış serebral KYNA seviyeleri tespit edilmiştir (Scharfman ve ark 2000).

KYNA'nın, perioperatif nörokognitif bozuklukların olası belirteçleri olarak sıklıkla tartışılan bilişsel bozukluklarla da ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Daha düşük bir KYNA seviyesi, bipolar depresyon grubunda daha kötü bilişsel fonksiyonellik ile ilişkilendirilmiştir. KYNA de GPR35'in bir ligandıdır ve AhR'yi aktive edebilmektedir. GPR35, eozinofiller, monositler, natürel killer benzeri T hücreleri ve/veya gastrointestinal hücreler gibi bağışıklık hücrelerinde büyük oranda eksprese edilir ve bu da GPR35'in bu hücrelerde fizyolojik olarak önemli olabileceğini düşündürür. Buna ek olarak, GPR35 aktive nötrofillerde yukarı doğru düzenlenir ve böylece göçlerini teşvik edebilir. Serotonin metaboliti 5-hidroksiindoleasetik asidin (5-HIAA) GPR35'in bir ligandı olabileceği ortaya çıkmıştır (Grishanova ve Perepechaeva 2024).

AhR, karmaşık hücresel performansları kontrol etmek için diyet, mikrobiyal, metabolik ve/veya çevresel sinyalleri birleştiren bir transkripsiyon faktörüdür. Bağırsak mikrobiyota metabolizmasının postbiyotikleri, besinsel AhR ligandlarının önemli bir kaynağı olabilir. Kısa zincirli yağ asitleri, AhR'yi aktive edebilen bağırsak mikrobiyotası tarafından diyet liflerinin fermentasyonundan elde edilen asetat, bütirat ve propiyonat içerebilen postbiyotiklerin tipik örnekleridir. AhR yolu, konağın bağırsak homeostazı ve optimal mikrobiyom için dinamik olan çeşitli bağışıklık süreçlerine dahil olabilir. Buna ek olarak AhR, bariyer dokuların mikrobiyal istilasına karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkilerine katılabilir. Ayrıca, AhR hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu değiştirebilir, CNS nöronlarına kronik otoimmün hasarda rol oynayabilir (Rothhammer ve Quintana 2019, Trikha ve Lee 2020).

Bazı ayırt edici KAT'lar, L-KYN'nın KYNA'de transaminasyonunu katalize edebilir. KYNA, D-amino asit oksidaz tarafından oksidatif bir deaminasyon yoluyla D-

KYN'den oluşturulabilir, bu da kısmen beyindeki D-KYN'den KYNA sentezini açıklayabilir. Bu nedenle de novo KYNA oluşumu farklı mekanizmalar içerebilir. Özellikle ROS, fizyolojik ve/veya patolojik koşullar altında hem L-KYN hem de D-KYN'den KYNA üretimi için olası bir alternatif olarak düşünülmelidir. Özellikle, D-amino asit oksidaz ve ROS, KYNA üretimi için alternatif yollar olarak fonksiyon gösterebilir. Ek olarak, D-KYN, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilen KYNA ve 3-HK'nın biyoprekürsörü olarak görev yapabilir. Ayrıca L-KYN, AhR aracılığıyla çeşitli bağışıklık tepkilerini düzenleyebilen bir bağışıklık kontrol noktası molekülü olarak da önemli bir rol oynamaktadır (Pérez-de la Cruz ve ark 2012, Wang ve ark 2012).

Mikroglia, kalıtsal immün hafızaya aracılık etme yeteneğine sahiptir ve ikincil uyarılara karşı immün tepkilerini artırmak veya engellemek için birincil uyarılar tarafından yeniden programlanabilir. İnflamatuar stimülasyon, mikrogliaların kalıtsal immün hafızaya aracılık etmesi için önemli bir faktördür. Tek veya tekrarlanan stimülasyon mikrogliaların farklı fenotipler oluşturmaya neden olabilir. Bu mikroglia aracılı kalıtsal bağışıklık yanıtı, immün hafızanın düzenlenmesinde rol oynar. Eksitator amino asit taşıyıcı 2'nin nöronal delesyonu, KP'nun düzensizliğine yol açabilir ve eksitator amino asit taşıyıcı 2'nin astrositik eksikliği de bilişsel gerileme ile ilişkili olan doğal ve adaptif immün yolların fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Kalıtsal immün hafıza nörodejeneratif hastalıklar, beyin tümörleri, beyin hasarı ve psikoz ile yakından ilişkilidir (Neher ve Cunningham 2019, Sheng ve ark 2022).

1.11 TRP ve hastalıklar ile ilişkisi

Normal fizyolojik koşullar altında sitokinler, büyüme faktörleri (GF) ve hormonlar KP metabolitlerinin seviyelerini düzenler. Bununla birlikte, enflamatuvar koşullar altında, KP enzimlerinin, özellikle de KMO'nun yukarı regülasyonu, beyinde toksik KP metabolitlerinin üretimini artırır. KP disregülasyonu ve artan toksik metabolit seviyeleri, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Amyotrofik lateral skleroz epilepsisi gibi nörolojik bozukluklar; şizofreni, depresyon ve anksiyete; otoimmün ilişkili hastalıklar romatoid artrit, multipl skleroz ve HIV ile ilişkili demans; kardiyovasküler hastalık ve iskemik inme gibi periferik durumlar ve hematolojik neoplazi

ve kolorektal kanser gibi maligniteler da dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarına dahil edilmiştir. KMO'nun inhibisyonu, KP'nin kritik dallanma noktasında yer aldığı için hastalığın ilerlemesini hafifletme ve önleme umuduyla KP'yi yeniden dengelemek için potansiyel bir terapötik strateji haline gelmiştir. KMO'nun inhibe edilmesi toksik metabolitler olan 3-HK ve QA seviyelerini azaltacak ve KAT tarafından metabolize edilebilen nöroprotektif KYNA seviyelerini artıracaktır (Maddison ve Giorgini 2015, Isabel Cuartero ve ark 2016, Song ve ark 2017, Onmaz ve ark 2021, Hughes ve ark 2022, Abusoglu ve ark 2023).

1.11.1 Nörolojik hastalıklarda TRP değişikliği

Dolaşımdaki ve CSF'taki TRP migren, multipl skleroz, fibromiyalji, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, Epilepsi, beyin hasarı gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda incelenmiştir (Comai ve ark 2020, Sağlam ve ark 2021).

Migrende Ren ve arkadaşları ve D'Andrea ve arkadaşları kontrollere kıyasla serum ve plazma TRP'nin azaldığını bildirirken, Hsu ve arkadaşları herhangi bir fark olmadığını, Curto ve arkadaşları ve Alam ve arkadaşları ise dolaşımdaki TRP'nin arttığını bildirmiştir (Hsu ve ark 1977, Alam ve ark 1998, D'Andrea ve ark 2014, Curto ve ark 2016, Ren ve ark 2018).

Multipl sklerozla ilgili birkaç çalışmada serum/plazma ve/veya CSF TRP'nini araştırmış ve çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bu hastalarda Baig ve arkadaşları ve Monaco ve arkadaşları CSF'ta azalmış TRP bildirirken, Monaco ve arkadaşları plazmada azalmış TRP bulmuştur. İlginç bir şekilde, Ott ve arkadaşları multipl sklerozlu hastaların CSF ve serumlarındaki TRP ile sağlıklı kontrollerdeki TRP'ni karşılaştırmış ve anlamlı bir fark bulamamıştır (Monaco ve ark 1979, Baig ve ark 1991).

Şiddetli travmatik beyin hasarı veya kronik beyin hasarı sonrasında plazma TRP'ni değişmemiş görünmektedir. Bununla birlikte, Yan ve arkadaşları travmatik beyin hasarında ve sağlıklı kontrollerde serum TRP'nin azaldığını bildirmiştir. İlginç bir şekilde, CSF TRP karşılaştırıldığında herhangi bir fark kaydedilmemiştir (Comai ve ark 2020).

Parkinson hastalığında Molina ve arkadaşları CSF TRP'de değişiklik olmadığını ve plazma TRP'nin kontrollere kıyasla azaldığını tespit ederken, Trupp ve arkadaşları CSF TRP'nin kontrollere kıyasla azaldığını bildirmiştir.

Parkinson'a benzer şekilde, azalmış plazma TRP Alzheimer hastalığında kontrollere kıyasla bildirilmiştir. Buna karşılık, plazma TRP Huntington hastalığında değişmemiştir. Langemann ve arkadaşları nörolojik hastalığı olmayan kontrollere kıyasla multipl sklerozlu hastaların plaklarında ve beyaz maddesinde TRP içeriğinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir.

Epileptik hastalarda interiktal dönemde, postiktal nöbete ve sağlıklı kontrollere kıyasla serum TRP'de azalma bulunmuştur. Milovanovic ve arkadaşları dolaşımdaki TRP formlarını incelemiş ve primer jeneralize epilepsi ve parsiyel epilepsi hastalarında artmış bağlı ve azalmış serbest TRP bulmuşlardır.

Gilles de la Tourette sendromunda Rickards ve arkadaşları sağlıklı kontrollere kıyasla plazma TRP'ninde önemli bir değişiklik bulamazken, Leckman ve arkadaşları aynı hasta grubunda tam kan TRP'nin azaldığını bildirmiştir (Comai ve ark 2020).

1.11.2 KP ve nörolojik hastalıklar

KMO esas olarak CNS'deki mikrogliyalarda bulunmakta ve doğuştan gelen fizyolojide, KP erken beyin gelişimini düzenlemektedir. KP beyinde KYNA oluşumunu kolaylaştırır ve fizyolojik olarak QA kaynaklı nörodejenerasyon KYNA tarafından engellenir. Bununla birlikte, homeostazın bozulması QA'ı artırmak için dengeyi değiştirebilir. İmmün sistem aktive olduğunda, KMO periferdeki ve beyindeki sitokinler tarafından uyarılır, böylece KP'nin enflamasyon aracılı disregülasyonu aktive olur ve birçok majör beyin hastalığından sorumlu olan nörojenik eksitator hasar meydana gelir. Ayrıca düşük KMO ekspresyonu ve yüksek KYNA üretimi, disfonksiyonel efektör CD4+ T-hücresi yanıtına katkıda bulunabilir. Buna ek olarak, KMO ön beyin ve omurilik bölgelerinin çoğundaki nöronlarda ve astrositlerde bağışıklık kazanır (Lu ve ark 2020).

Beyinde yoğun QA akümülayonu, nöro hücreleri ve astrogliadaki NMDA reseptörlerini aktive ederek eksitotoksisite oluşturur ve lipid peroksidasyonuna neden olarak oksidatif stresi artırır (Guillemin 2012).

Connor ve ark. KP düzensizliğinde, IDO ekspresyonu ile indüklenen sistemik bir enflamatuvarın IFN- γ üretimi ile ilişkili olmadığını ve KAT ekspresyonunun KMO ekspresyonundan çok daha yüksek olduğunu, bunun da KMO nörotoksisitesinin akut enflamasyon kaynaklı indüksiyonuna neden olabileceğini bulmuşlardır (Connor ve ark 2008).

KMO'nun akut aktivasyonu NAD + sentezini artırırken, ROS üretimi, mitokondriyal hasar ve azaltılmış rezerv-solunum kapasitesi (SRC) kronik KMO aktivasyonu ile indüklenir. Kısır döngünün sonucu, KP'nin KMO kolu tarafından üretilen QA'in mitokondriyal bozukluklar için en önemli faktör haline gelmesidir. Araştırmacılar, KMO'nun beyindeki işlevine ek olarak, nöroproteksiyonun TRP metaboliti KYN'nin birikmesi ve aktif olarak periferden beyine taşınması ve daha sonra KYNA'ya dönüştürülmesi yoluyla yeterince sağlandığını da bulmuştur (Zwilling ve ark 2011, Castellano-Gonzalez ve ark 2019).

1.11.3 Serebrovasküler hastalığın TRP ile ilişkisi

İnme sonrası hastalarda CNS'i hasarının patolojik mekanizması net olmamakla birlikte, inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres ile ilişkili olabilir. Akut iskemik inme verilen sistemik inflamatuvar yanıt, çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerde ve C-reaktif proteinde artışları içerir ve pro-inflamatuvar sitokinler IDO enzimini aktive ederek TRP'nin tükenmesine ve KYN üretimine yol açarak periferik kandaki KYN/TRP oranını artırabilir. Bu oran IDO aktivitesinin klinik bir ölçüsü olarak işlev görmektedir (Dziedzic 2015).

Post-iskemik inflamasyon, eksitotoksisite, oksidatif stres ve apoptozis, fokal serebral iskemi tarafından serbest bırakılan ve ikincil beyin hasarına yol açan iskemik kaskaddaki anahtar süreçlerdir. Giderek artan sayıda kanıt, TRP oksidasyonunun KYN yolunun birçok nörodejeneratif bozukluk ve psikiyatrik durumda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Wu ve ark 2020, Onmaz ve ark 2023).

Beyin KYN'leri periferik KP ile bağlantılıdır. Periferik organlarda, KP enzimlerinin seviyeleri steroid hormonlar, GF'ler ve sitokinler tarafından düzenlenir. Bu faktörler hem IDO hem de TDO'yu uyarır. Sitokin kaynaklı IDO aktivasyonu da dahil olmak üzere hem sistemik hem de merkezi immün stimülasyon, nörolojik bozukluklarda serebral KP'ı aktivasyonuna katkıda bulunabilir (Ormstad ve ark 2020).

1.12 TRP ve metabolitlerinin Ölçüm Yöntemleri

Biyolojik numunelerde TRP düzeylerini ölçmek için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), kütle spektrometrisi (MS) ve enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) dahil olmak üzere çeşitli yöntemler mevcuttur. Her yöntemin avantajları ve sınırlamaları vardır.

1.12.1 Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)

HPLC, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle TRP seviyelerini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. HPLC'nin temel prensibi, bir numunedeki moleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre ayrılmasıdır. TRP söz konusu olduğunda, genellikle diğer amino asitlerden ve metabolitlerden özel bir kolon ve değişen polariteye sahip çözücüler içeren bir mobil faz kullanılarak ayrılır. TRP içeren fraksiyon daha sonra ultraviyole veya floresan spektroskopisi ile saptanır ve miktarı belirlenir (Hu ve ark 2017, Vidushi ve ark 2017).

1.12.2 Kütle spektrometresi (MS)

MS, TRP ve metabolitlerinin yüksek doğrulukla tanımlanmasına ve miktarının belirlenmesine izin veren oldukça hassas ve spesifik bir tekniktir. MS'in temel prensibi, bir numunedeki moleküllerin iyonlaşması ve ardından ortaya çıkan iyonların kütle-yük oranının ölçülmesidir. TRP söz konusu olduğunda, numune genellikle elektrosprey iyonizasyon veya matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyonu ile iyonlaştırılır ve ardından bir kütle spektrometresi ile analiz edilir (Lucci ve ark 2017, Sadok ve ark 2017).

1.12.3 Enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA)

ELISA, bir numunedeki TRP seviyelerini tespit etmek ve ölçmek için antikorları kullanan immünolojik bir yöntemdir. ELISA'nın temel prensibi, bir antikorun spesifik bir antijene bağlanması ve ardından enzime bağlı ikincil bir antikor kullanılarak ortaya çıkan

kompleksin saptanmasıdır. TRP durumunda, TRP'a bağlanan spesifik bir antikorla kaplı bir plakaya bir numune eklenir. Herhangi bir bağlanmamış molekül yıkandıktan sonra, bir enzime bağlı ikinci bir antikor eklenir ve bu, bir substrat eklendiğinde renk değişikliği üretir. Rengin yoğunluğu numunedeki TRP miktarı ile orantılıdır (Nikolaus ve ark 2017, Rosa ve ark 2017).

1.13 AMAÇ

Bu çalışmanın amacı Travmatik olmayan iskemi vakalarında serum TRP ve KYN metabolitlerinin seviyesini araştırmaktır. İskemi sonrası inflamasyonun mekanizmalarını ve etkilerini daha iyi anlamaktır. Özellikle, akut iskemik olaylardan sonra oluşan inflamasyonun nedenleri, şiddeti ve süresi üzerinde durularak, bu süreçlerin hastalık seyrine ve klinik sonuçlara olan etkileri araştırılacaktır. Ayrıca, iskemi sonrası inflamasyonun nörodejeneratif bozukluklarla ilişkisi incelenecek ve bu bağlamda inflamasyonun nörodejenerasyon ve beyin hasarı üzerindeki etkileri değerlendirilecektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kuruluna ve ilgili kurul tarafından 26.05.2021 tarihinde onaylanan 2021/299 No'lu etik kurul karar sayısı ile araştırmanın kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir. Bu tezde Akut Serebrovasküler olay geçiren hastalarda iskemi sonrası TRP ve KYN metabolitleri araştırılmıştır. Ayrıca çalışmamızda iskeminin alt grupları (İnfarktüs, Hemoraji ve TIA) arasında kıyaslamalar yapılmıştır. Sonuçların istatistiksel analizi ve değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmada planlanan, kullanılan cihazlar, kimyasallar ve malzemeler aşağıda belirtmektedir.

2.1 Gereç

2.1.1 Cihazlar ve malzemeler

- LC/MS/MS ESI probu
- HPLC [(Shimadzu UFLC; dgu-20 a3 (degasser), LC-20 ad (A pompası) LC20 ad (B pompası) ve sıl-20 AC HT (oto sampler)] (Japonya).
- Vortex (Dragon Lab MX-S Almanya)
- Santrifüj (Beckman Coulter Microfuge 22R Centrifuge)
- Santrifüj (Beckman Coulter Allegra X-22R Centrifuge)
- Ayarlanabilir Otomatik Pipet (Brand, Almanya)
- Evaporator (Technosem)
- Ultrasonik banyo (Everest Ultrasonic)
- Nitrojen tüpü (Habaş)
- C18 kolon (HPLC column 4.6 x 50 mm, 5 µm, Agilent Technologies).

2.1.2 Kimyasallar ve Sarflar

- HPLC grade su (Chemsolute, Almanya)
- Metanol (Merck, Almanya)
- Formik asit (Chemsolute, Almanya)
- Asetonitril (Merck 2.5l Darmstadt, Almanya)
- Donepezil tablet (Aricept 10 mg, Pfizer)
- 3-OH Kinürenin standardı Sigma Aldrich; CAS No: 73-22-3
- L-Kinürenin-d4 İnternal Standart Toronto Research Chemicals; K661007

- Kinürenik asit standardı Sigma Aldrich; CAS No: 492-27-3
- Kinürenin standardı Sigma Aldrich; CAS No: 2922-83-0
- Antranilik asit standardı Sigma Aldrich; CAS No: 118-92-3
- Triptofan standardı Sigma Aldrich; CAS No: 73-22-3
- Eppendorf tüpü
- Cam vial ve insert
- Cam tüpü (Laborgeräte GmbH, ISO LAB)
- Pipet ucu (sarı-mavi)

2.2 Yöntem

2.2.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Çalışmamıza acile başvuran Akut Serebrovasküler olayın ilk 24 saat içinde iskemik inme, non-travmatik serebral hemoraji ve geçici iskemik atak tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Buna ek olarak herhangi bir sağlık sorunu olmayan vital bulguları normal olan rutin kontrole gelen kişilerin biyokimyasal tetkiklerinden arta kalan serumları kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise akut miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, derin ven trombozu, kalp yetmezliği, sepsis, beyin ödemi, hipertansif ensefalopati, hipoglisemi, hepatik ensefalopati, serum elektrolit bozuklukları ve kronik akut renal yetmezliği olmaması dikkate alınmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilenlerin donepezil ilacı kullanmamış olmaları dikkate alınmıştır.

2.2.2 Örnek toplanması ve saklanması

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kuruluna ve ilgili kurul tarafından 26.05.2021 tarihinde onaylanan 2021/299 No'lu etik kurul karar sayısı ile araştırmanın kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil bölümüne başvuran akut serebrovasküler olay geçiren hastaların biyokimyasal tetkiklerinden arta kalan serum numuneleri kullanılmıştır. Serum örnekleri Eppendorf tüplere alınıp ışıktan korunarak analiz gününe kadar -80°C'de dondurularak saklanmıştır. Analiz günü serum örnekleri, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Metabolizma Laboratuvarında oda sıcaklığına getirilip LC-MS/MS API 3200 cihazı ile ölçümler gerçekleştirilmiştir.

2.2.3 Çözeltiler

Çalışmada gradiyent mobil faz kullanılmıştır. Mobil faz A'da %0.1'lik formik asit içeren HPLC grade su kullanırken, mobil faz B'de %0.1'lik formik asit içeren asetronitril kullanılmıştır. Hazırlanan mobil fazları vorteks edip homojeniteyi sağlamak üzere ultrasonik banyoda 30 dk oda sıcaklığında bekletilmiştir. Çöktürücü olarak %1'lik formik asit içeren asetronitril kullanılmıştır. Çözücü olarak da %1'lik formik asit içeren %25 asetronitril/%75 grade su karışımı kullanılmıştır.

2.2.4 Örnek hazırlanması

Analizden önce serum örnekleri oda sıcaklığında çözülmesi için bekletilmiştir. 300 µL serum örneğine 100 µL internal standart ilave edilmiştir ve üzerine %1'lik formik asit içeren 1000 µL asetronitril eklenerek 30 sn vortex ile iyice karıştırılmıştır. Daha sonra numune 12000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Üst fazı temiz bir cam tüpe alınarak oda sıcaklığında azot gazı altında kurutulmuştur. Kurutma işleminden sonra %0,1'lik formik asit içeren (%25 asetronitril ve %75 su) 250 µL ile çözülerek viala alınmıştır.

2.2.5 LC-MS/MS Analizi

Ölçümler Sciex API 3200 LC-MS/MS (triple quadrapol kütle spektrometre) cihazı kullanarak gerçekleştirilmiştir. Metot optimizasyon parametreleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir. API 3200 triple quadrapol kütle spektrometre cihazı çalışma parametreleri Tablo 2.2'de verilmiştir. Serumda TRP ve metabolitlerinin analizi için kromatografik ayırmada kullanılan cihaz özellikleri aşağıda gösterilmiştir:

- Mobil faz gradiyent olarak ayarlanmıştır.
 - Mobil faz A: %0.1 formik asit içeren %100 HPLC grade su.
 - Mobil faz B: %0.1 formik asit içeren %100 asetronitril.
- Akış hızı 1 mL/dk, her örneğin analiz süresi ise 5 dk'olarak ayarlanmıştır.
- Otosampler sıcaklığı 4°C, kolon sıcaklığı ise 25°C olarak ayarlanmıştır.
- Enjeksiyon volümü: 40 µL
- Pozitif iyon elektro sprey iyonizasyonu (ESI) SRM modu kullanılmıştır.
- İon-spray voltajı: 3000 V
- Heater sıcaklığı: 450 psi

- Curtain gas: 15 psi

Tablo 2.1 Triptofan ve metabolitlerine ait LC-MS/MS metot optimizasyon parametreleri

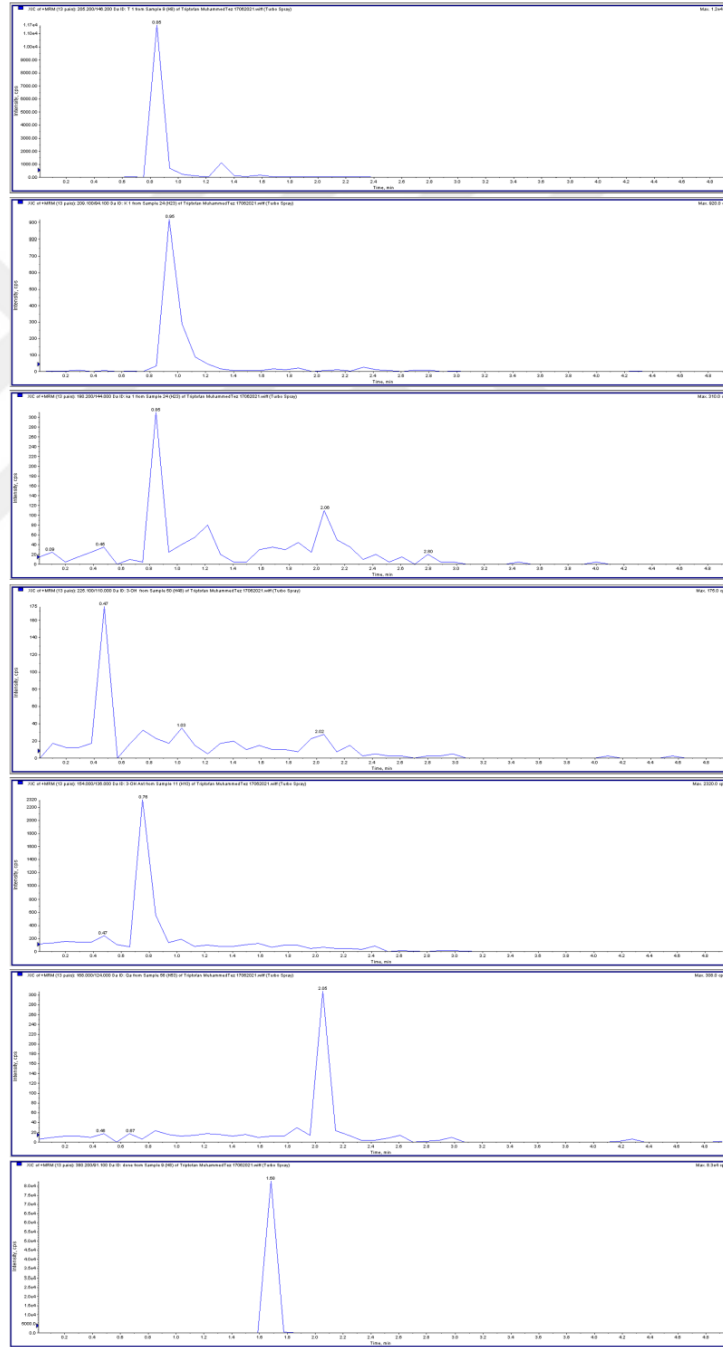
Ölçülen parametreler	Q1 mass (da)	Q3 mass (da)	Time (msec)	DP (volts)	CE (volts)	CXP (volts)
TRP	205.200	146.200	400	39.00	25.00	3.00
KYN	209.100	94.100	400	41.00	26.00	3.00
KYNA	190.200	144.000	200	70.00	20.00	3.00
3-HK	225.100	110.000	400	41.40	22.90	3.00
3-HAA	154.100	136.000	400	30.00	10.00	3.00
QA	168.000	124.000	500	60.00	30.00	7.00
Donepezil	380.200	91.000	400	80.00	35.00	6.00

Tablo 2.2 LC-MS/MS çalışma parametreleri

LC-MS/MS Parametreleri	Değeri
Autosampler	
Rinsing Volume	200 µl
Needle Stroke	52 mm
Rinsing Speed	35 µL/sec
Sampling Speed	15 µL/sec
Purge Time	25 min
Pumping Mode	Binary flow
Total Flow	0.8 mL/min
Pumping Pressure Limits (min-max)	0-400 bar
Source/Gas	
Ion Source	Turbo spray
Curtain Gas (CUR)	15.0
Collision Gas (CAD)	6.0
Ion Spray Voltage (IS)	3000.0
Temperature (TEM)	450.0
Ion Source Gas1 (GS1)	50.0
Ion Source Gas2 (GS2)	40.0
Interface Heater (IHE)	On
Analyzing Time	5min
Column Type	Phenomenex Luna µl C18, 50x4,6 mm

2.2.6 Örnek kromatogramlar ve Retention Time süreleri

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz TRP ve metabolitlerinin kromatogramı Şekil 2.1’de verilmektedir. Sırasıyla ilk kromatogram TRP, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, QA ve internal standart izleri belirgin olarak görünmektedir. Ayrıca TRP ve metabolitlerin Retention Time süreleri detaylı olarak Tablo 2.3’te sunulmuştur.



Şekil 2.1 Örnek internal standart ve serum TRP metabolitlerinin kromatogramları

Tablo 2.3 TRP ve metabolitlerin Retention Time süreleri

Parametre	Retention time (dakika)
TRP	0.85
KYN	0.95
KYNA	0.85
3-HK	0.47
3-HAA	0.76
QA	2.65
Donepezil	1.68

2.2.7 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda elde edilen verilerin analizi ve değerlendirmesi için SPSS (Statistics package for Social Science) versiyon 26.0 yazılım programı kullanılmıştır. Parametrik veya non-parametrik dağılımı belirlemek üzere One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanarak p değeri saptanmıştır. Non-parametrik dağılım gösteren sonuçlar değerlendirmesinde Mann-Whitney U testi uygulanarak anlamlılık derecesi saptanmıştır. Parametreler değerlendirilirken ortalama (mean) değerleri göz önünde tutularak ve median, minimum ve maksimum şeklinde sunulmuştur. Parametreler arasında korelasyonu belirlemek için spearman testi kullanılmıştır. Anlamlılık derece belirlemede $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu analitik yaklaşımlar, çalışmanın metodolojik sağlamlığını ve sonuçların güvenilirliğini desteklemektedir.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 109 örnek Serebrovasküler olay geçiren hastalar ve 61 sağlıklı görünümlü herhangi bir hastalık sorunu olmayan bireyler kontrol grubu olarak toplam 170 serum numunesi dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri ayrıntılı şekilde Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Serum örneklerinde serebrovasküler olay geçiren hastaları değerlendirmek için serum TRP, KYN, TRP/KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA ve QA düzeyleri LC-MS/MS cihazı ile ölçülmüştür.

Tablo 3.1 Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri

	Cinsiyet		Tanı				Total
	Erkek	Kadın	Kontrol	Hemoraji	Enfarktüs	TIA	
Kontrol	34	27	61	-	-	-	61
Hasta	60	49	0	11	89	9	109
Total	94	76	61	11	89	9	170

Örneklerin vital bulguları (nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve GCS) analiz edilmiştir ve Tablo 3.2’de özetlenmiştir.

Tablo 3.2 Hasta ve kontrol gruplarına ait vital bulguların tanımlayıcı istatistikleri

Vital değerleri	Hasta			Kontrol			p
	min	max	ortalama±ss	min	max	ortalama±ss	
Nabız (dakika)	56	125	78.57±10.85	61	93	73.60±6.94	0.002
Sistolik basınç (mmHg)	90	210	140.05±26.57	60	120	108.25±6.94	0.000
Diastolik basınç (mmHg)	60	130	84.10±13.56	60	80	70.50±6.61	0.000
GCS	6	15	14.07±1.88	-	-	-	-
Yaş	25	92	67.1±14.9	20	30	25.6±2.7	0.000

ss: standart sapma.

Elde edilen sonuçların dağılımının parametrik veya non-parametrik olduğunu belirlemek amacıyla One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır. Sonucunda, Asymp. Sig. (2-tailed) değeri incelendiğinde, p değerinin 0.05’ten küçük olduğu gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, bu sonuçlar non-parametrik olarak kabul edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.3’te gösterilmiştir.

Tablo 3.3 One-Sample Kolmogorov-Smirnov test değerleri

	TRP	KYN	TRY/ KYN	KYN A	3-HK	3- HAA	QA	KYN A/ QA	3-HK / KYN	KYN / 3- HAA	QA / KYN
Asymp.	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Sig. (2-kuyruklu).

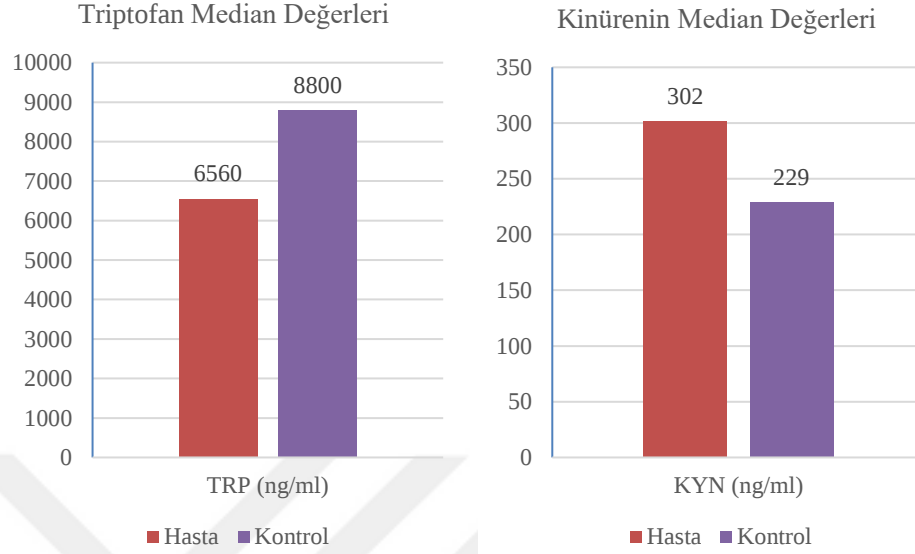
Kontrol ve hasta grupları arasında Two-İndependent Sample testi olarak bilinen Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre 3-HK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamışken, TRP, KYN, TRP/KYN, KYNA, 3-HAA, QA, 3-HK/KYN, KYN/3-HAA ve QA/KYN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Kontrol ve hasta grupları arasındaki anlamlılığı değerlendirmek için TRP, KYN metabolitlerinin median, minimum, maksimum ve p değerleri Tablo 3.4’da sunulmuştur.

Tablo 3.4 Kontrol ve hasta TRP metabolitlerinin median, minimum, maksimum ve p değerleri

Metabolit (ng/ml)	Kontrol Median (min-max)	Hasta Median (min-max)	p değeri
TRP	8800 (3460-64000)	6560 (1512-36120)	0.000*
KYN	229 (80-681)	302 (67-9930)	0.034*
TRP/KYN	42 (13-185)	28 (0-129)	0.000*
KYNA	0.88 (0.25-2.78)	1.18 (0.12-7.36)	0.004*
3-HK	10.1 (2.85-39.1)	8.7 (2.48-53)	0.160
3-HAA	6.83 (1.84-29.9)	5.52 (0.98-37.5)	0.025*
QA	9 (7.98-12.85)	13.4 (10.53-36.6)	0.000*
KYNA/QA	0.096 (0.028- 0.32)	0.09 (0.009- 0.66)	0.198
3-HK/KYN	0.041 (0.004- 0.305)	0.032 (0.0005- 0.32)	0.006*
KYN/3-HAA	31.37 (5.92- 191.8)	53.5 (9.02- 2593.5)	0.000*
QA/KYN	0.041 (0.014- 0.103)	0.049 (0.001- 0.33)	0.046*

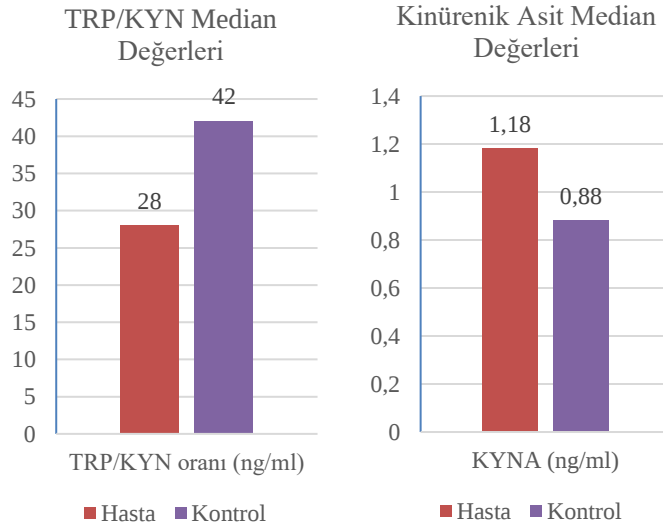
*Mann-Whitney U testi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubumuzda TRP median değerleri [6560 (1520-36120)], kontrol grubu değerlerine göre [8800 (3460-64000)] düşük bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). KYN median değerleri hasta grubunda [302 (67-9930)] kontrol grubuna [229 (80-681)] göre yüksek bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$). Hasta ve kontrol TRP ve KYN grafikleri çizelge 3.1 de gösterilmektedir.



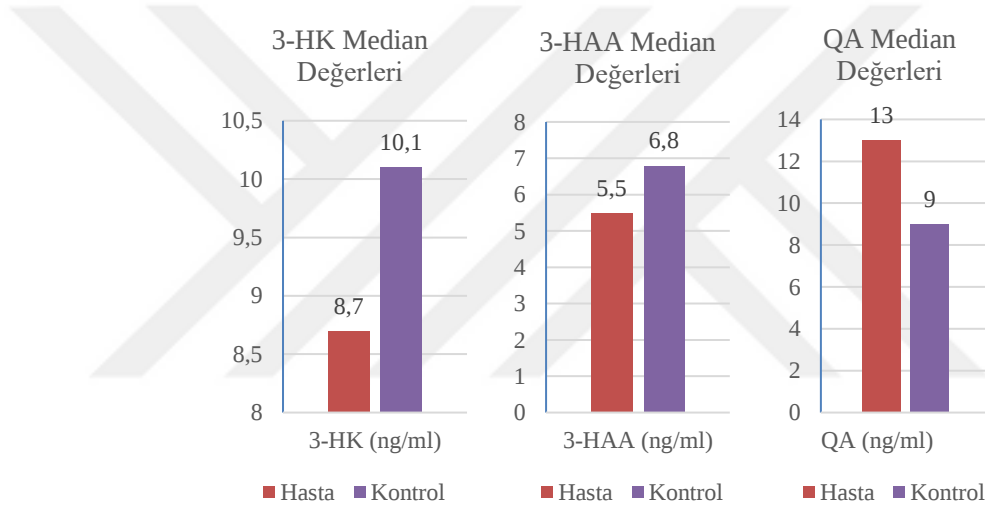
Çizelge 3.1 Hasta ve kontrol TRP ve KYN median değerleri

Hasta grubumuzun TRP/KYN median değerleri [28 (0-129)] kontrol grubu median değerlerine göre [42 (13-185)] daha düşük saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). Bunun aksine hasta KYNA median değerleri [1.18 (0.12-7.36)] kontrol grubu median değerlerine göre [0.88 (0.25-2.78)] daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Hasta ve kontrol TRP/KYN ve KYNA grafikleri çizelge 3.2 de gösterilmektedir.



Çizelge 3.2 Hasta ve kontrol TRP/KYN ve Kinürenik Asit median değerleri

Hasta grubumuzun 3-HK median değerleri [8.7 (2.48-53)] kontrol grubu median değerlerine göre [10.1 (2.85-39.1)] daha düşük saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.16$). Hasta 3-HAA median değerleri [5.52 (0.98-37.50)] kontrol grubuna göre [6.83 (1.84-29.90)] daha düşük tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.025$). Ayrıca hasta grubu QA median değerleri [13.4 (10.53-36.66)] kontrol grubuna göre [9 (7.98-12.85)] daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). 3-HK, 3-HAA ve QA'nın median, grafikleri Çizelge 3.3'te verilmiştir.



Çizelge 3.3 Hasta ve kontrol 3-HK, 3-HAA ve QA median değerleri

Hasta grubunda 3-HK/KYN median değerleri [0.032 (0.0005- 0.32)], kontrol grubu değerleri [0.041 (0.004- 0.305)] arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$). KYN/3-HAA median değerleri hasta grubunda [53.5 (9.02- 2593.5)] kontrol grubuna [31.37 (5.92- 191.8)] göre yüksek bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). QA/KYN median değerleri hasta grubu [0.049 (0.001- 0.33)] ile kontrol grubu [0.041 (0.014- 0.103)] arası istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$). Ancak KYNA/QA seviyelerinde hasta ve kontrol arasında herhangi bir anlamlılık değeri saptanmamıştır.

Kontrol ve hemoraji hasta grubu arasında yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, KYN, TRP/KYN, 3-HK ve 3-HAA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, TRP, KYNA, QA ve KYN/3-HAA değerlerinde

anlamlı bir fark belirlenmiştir. Bu test sonucunda elde edilen median, minimum, maksimum ve anlamlılık derecesi Tablo 3.5’te verilmiştir.

Tablo 3.5 Kontrol ve hemoraji grubu arasında TRP metabolitlerinin median, minimum, maksimum ve p değerleri

Metabolit (ng/ml)	Kontrol Median (min-max)	Hemoraji Median (min-max)	p değeri
TRP	8800 (3460-64000)	6680 (3704-12280)	0.016*
KYN	229 (80-681)	377 (105-6570)	0.104
TRP/KYN	42 (13-185)	32 (1-74)	0.171
KYNA	0.8 (0.25-2.78)	1.44 (0.48-3.05)	0.021*
3-HK	10.1 (2.85-39.1)	8.4 (4.51-30.65)	0.82
3-HAA	6.8 (1.84-29.9)	5.02 (2.99-9.37)	0.052
QA	9 (7.98-12.85)	13.8 (11.8-28.2)	0.000*
KYNA/QA	0.096 (0.028- 0.32)	0.11 (0.017-0.23)	0.667
3-HK/KYN	0.041 (0.004- 0.305)	0.027 (0.001-0.13)	0.116
KYN/3-HAA	31.37 (5.92- 191.8)	87.6 (11.2-1117.3)	0.008*
QA/KYN	0.041 (0.014- 0.103)	0.037 (0.002-0.23)	0.772

*Mann-Whitney U testi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Kontrol ve enfarktüs hasta grubu arasında yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre 3-HK ve 3-HAA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, TRP, KYN, TRP/KYN, KYNA, QA, 3-HK/KYN, KYN/3-HAA ve QA/KYN değerlerinde anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Bu test sonucunda elde edilen median, minimum, maksimum ve anlamlılık derecesi Tablo 3.6’de verilmiştir.

Tablo 3.6 Kontrol ve enfarkt grubu arasında TRP metabolitlerinin median, minimum, maksimum ve p değerleri

Metabolit ng/ml	Kontrol Median (min-max)	Enfarkt Median (min-max)	p değeri
TRP	8800 (3460-64000)	6520 (1512-36120)	0.000*
KYN	229 (80-681)	302 (67-6850)	0.045*
TRP/KYN	42 (13-185)	28 (0-129)	0.000*
KYNA	0.8 (0.25-2.78)	1.12 (0.24-7.36)	0.011*
3-HK	10.1 (2.85-39.1)	8.7 (2.9-21.7)	0.088
3-HAA	6.8 (1.84-29.9)	5.45 (1.12-37.5)	0.055
QA	9 (7.98-12.85)	13.4 (10.53-36.6)	0.000*
KYNA/QA	0.096 (0.028- 0.32)	0.089 (0.012-0.66)	0.138
3-HK/KYN	0.041 (0.004- 0.305)	0.032 (0.005-0.32)	0.006*
KYN/3-HAA	31.37 (5.92- 191.8)	51.6 (9.4-2593.5)	0.000*
QA/KYN	0.041 (0.014- 0.103)	0.049 (0.002-0.33)	0.028*

*Mann-Whitney U testi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Kontrol ve TIA hasta grubu arasında yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, KYN, KYNA, 3-HK ve 3-HAA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, TRP, TRP/KYN, QA ve KYN/3-HAA değerlerinde anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Bu test sonucunda elde edilen median, minimum, maksimum ve anlamlılık derecesi Tablo 3.7’de verilmiştir.

Tablo 3.7 Kontrol ve TIA grubu arasında TRP metabolitlerinin median, minimum, maksimum ve p değerleri

Metabolit ng/ml	Kontrol Median (min-max)	TIA Median (min-max)	p değeri
TRP	8800 (3460-64000)	6200 (2892-11800)	0.000*
KYN	251 (77-1660)	233 (110-9930)	0.667
TRP/KYN	42 (13-185)	24 (1-63)	0.004*
KYNA	0.8870 (0.25-6.13)	1.71 (0.12-2.53)	0.150
3-HK	10.1 (2.85-39.10)	11 (2.48-53)	0.629
3-HAA	6.83 (1.84-29.90)	5.71 (0.98-12.3)	0.273
QA	9 (7.98-12.85)	13.6 (12.03-22)	0.000*
KYNA/QA	0.096 (0.028- 0.32)	0.092 (0.009-0.16)	0.522
3-HK/KYN	0.041 (0.004- 0.305)	0.039 (0.001-0.22)	0.545
KYN/3-HAA	31.37 (5.92- 191.8)	61.7 (9.02-1311.7)	0.033*
QA/KYN	0.041 (0.014- 0.103)	0.072 (0.001-0.109)	0.296

*Mann-Whitney U testi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta alt grupların arasındaki anlamlılık değerleri analiz edildiğinde, herhangi bir anlamlılık değeri saptanmamıştır. Sonuçlar Tablo 3.8’de sunulmuştur.

Tablo 3.8 Hasta alt grupları arası Mann-Whitney U test sonuçları

H a s t a a l t g r u p l a r ı	T R P		KYN		TRP/KYN		KYNA		3-HK		3-HAA		QA		KYNA/QA		3- HK/KYN		KYN/3- HAA		QA/KYN	
	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p

H e m o r a j i v e e n f a r k t ü s	- 0 . 3 6	- 0 . 7 4	0 . 4 5 7	- 0 . 5 7	0 . 5 6 7	- 0 . 7 8	0 . 4 3 4	- 0 . 3 5	0 . 7 2 4	- 0 . 5 2	0 . 5 9	- 0 . 1 2	0 . 9 0 4	- 1 . 0 3 0	0 . 3 3	- 0 . 1 4	0 . 8 8 2	- 1 . 2 3	0 . 2 1 5	- 0 . 9 2	0 . 3 5 8
H e m o r a j i v e T I A	- 0 . 9 1	- 0 . 3 8	0 . 7 0 4	- 1 . 2	0 . 1 9 6	- 0 . 5 7	0 . 5 6 9	- 0 . 4 9	0 . 6 2 1	- 0 . 4 9	0 . 6 2 1	- 0 . 0 3	0 . 9 7 0	- 0 . 7 9	0 . 4 2	- 0 . 4 1	0 . 6 7 6	- 0 . 1 9	0 . 8 4	- 0 . 4 1	0 . 6 7
E n f a r k t ü s v e T I A	- 0 . 6 6	- 0 . 1 8	0 . 8 5 4	- 1 . 0	0 . 2 8 7	- 0 . 0 9	0 . 9 2 2	- 1 . 3	0 . 1 6 4	- 0 . 1 4	0 . 8 8	- 0 . 0 6	0 . 9 9	- 0 . 0 1	0 . 9 8 5	- 0 . 3 8	0 . 6 9 8	- 0 . 7 4	0 . 4 5	- 0 . 0 9	0 . 9 2 6

Elde edilen verilerin non-parametrik olduğundan dolayı spearman korelasyon testi yapılmıştır. Korelasyonu verileri çok parametre olduğundan 2 tablo halinde verilmiştir (Tablo 3.9 ve 3.10). 3.9 nolu tabloda detaylı olarak TRP ve KYN metabolitlerinin klinik bulgular ile olan korrelasyonu verilmiştir. Korelasyonlar 0.05 düzeyinde anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3.9 TRP ve KYN metabolitlerinin vital bulgular ve bazı biyokimya testleri ile korelasyonu												
		TRP	KYN	TRP/KYN	KYNA	3HK	3HAA	QA	KYNA/QA	3HK/KYN	KYN/3HAA	QA/KYN
Yaş	r ²	-.3*	.129	-.312*	.158	-.10	-.18	.66*	-.102	-.201*	.291*	.122
	p	.000	.094	.000	.039	.162	.017	.000	.186	.009	.000	.114
L.A	r ²	.039	-.03	-.038	.170	.036	-.00	.008	.182	.024	-.018	.012
	p	.69	.70	.70	.08	.71	.95	.93	.062	.806	.857	.9
GSC	r ²	-.06	-.15	.071	-.079	-.14	-.08	-.06	-.067	.108	-.087	.158
	p	.50	.11	.470	.423	.14	.401	.514	.498	.272	.374	.105
NIHSS	r ²	.030	.022	-.037	.087	.079	.052	-.06	.105	-.001	-.034	-.071
	p	.75	.82	.706	.376	.42	.59	.50	.286	.991	.729	.469

SBP	r ²	-.2*	.091	-.184	.115	-.043	-.07	.55*	-.1	-.102	.12	.153
	p	.000	.236	.016	.135	.579	.304	.000	.196	.186	.121	.046
DBP	r ²	-.16	.066	-.078	.016	-.134	-.04	.40*	-.136	-.142	.056	.135
	p	.031	.393	.312	.840	.081	.566	.000	.077	.064	.464	.078
NA	r ²	-.14	.023	-.059	.161	.003	-.03	.191	.073	-.015	.042	.085
	p	.066	.770	.452	.038	.971	.664	.013	.351	.846	.59	.275
TRP	r ²	1.00	.236*	.357*	.080	-.14	.44*	-.32*	.189*	-.282*	-.167*	-.342*
	p		.002	.000	.298	.069	.000	.000	.013	.000	.03	.000
KYN	r ²	.23*	1.00	-.443*	.215*	.051	.26*	.21*	.112	-.775*	.567*	-.890*
	p	.002		.000	.005	.508	.001	.005	.147	.000	.000	.000
TRP/KYN	r ²	.35*	-.44*	1.000	-.119	-.13	-.01	-.30*	-.017	.270*	-.439*	.304*
	p	.000	.000		.122	.085	.842	.000	.826	.000	.000	.000
KYNA	r ²	.080	.215*	-.119	1.000	-.05	.20*	.120	.896*	-.238*	.075	-.158
	p	.298	.005	.122		.483	.006	.120	.000	.002	.333	.039
3-HK	r ²	-.14	.051	-.132	-.054	1.00	-.12	-.05	-.055	.544*	.118	-.082
	p	.069	.508	.085	.483		.109	.518	.477	.000	.126	.286
3-HAA	r ²	.44*	.260*	-.015	.208	-.12	1.00	-.16	.229*	-.270*	-.565*	-.273*
	p	.000	.001	.842	.006	.109		.028	.003	.000	.000	.000
QA	r ²	-.3*	.217*	-.306**	.120	-.05	-.16	1.00	-.227*	-.218*	.325*	.183
	p	.000	.005	.000	.120	.518	.028		.003	.004	.000	.017
PT	r ²	-.14	.115	-.257	-.015	-.01	.036	.238	-.066	-.132	.089	-.028
	p	.159	.266	.011	.887	.886	.729	.020	.523	.201	.387	.785
PTT	r ²	-.05	-.04	-.067	-.089	.043	.002	.098	-.09	.051	-.024	.072
	p	.593	.667	.518	.387	.676	.986	.343	.385	.622	.818	.484
INR	r ²	-.16	.120	-.279*	-.013	-.00	.051	.26*	-.08	-.121	.086	-.017
	p	.103	.243	.006	.898	.993	.622	.009	.436	.241	.405	.87
CRP	r ²	.071	-.25	.348	-.002	-.12	.009	.029	.068	.38	-.314	.29
	p	.767	.283	.133	.992	.593	.970	.902	.777	.098	.177	.214
WBC	r ²	.213	-.25	.109	.058	-.09	.008	-.15	.079	-.002	.008	-.016
	p	.034	.283	.282	.567	.371	.934	.121	.439	.984	.935	.872
PLT	r ²	-.15	-.03	.047	-.011	-.04	-.16	-.08	.012	.139	.019	.155
	p	.117	.769	.642	.917	.665	.095	.399	.908	.17	.851	.125

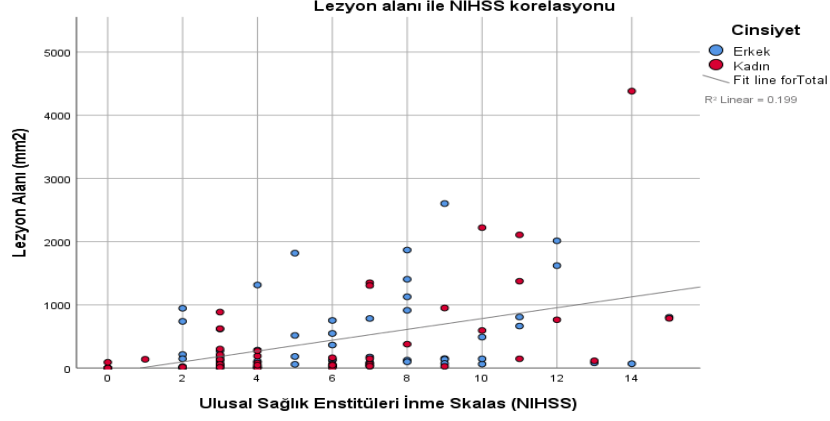
Vital bulgular ve bazı biyokimya testleri ile TRP ve KYN metabolitleri arasındaki Tablo 3.10 da korelasyon verilmiştir.

Tablo 3.10 Vital bulgular ve bazı biyokimya testleri ile TRP ve KYN metabolitleri arasındaki korelasyon

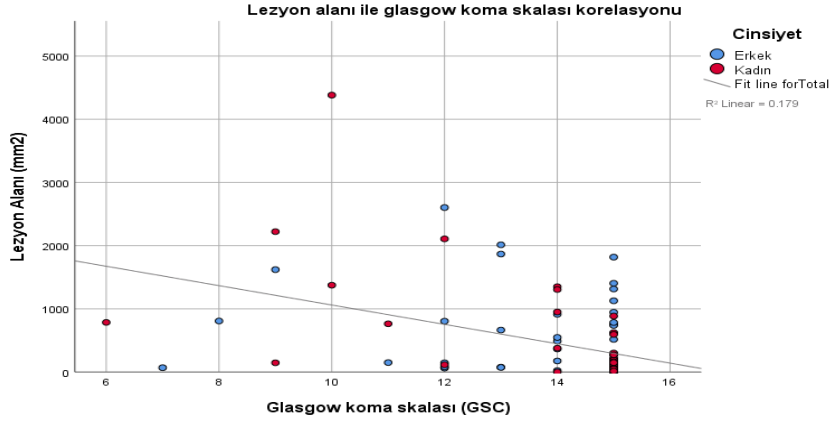
		Mortalite	Yaş	L.A	GSC	NIHSS	SB	DB	NA	PT	PTT	INR	CRP	WBC	PLT
Yaş	r ²	.268*	1.00	-.052	-.16	.102	.58*	.45*	.20*	.008	.135	.007	-.2	-.00	-.15
	p	.005		.600	.098	.297	.000	.000	.008	.940	.190	.949	.392	.96	.13
L.A r2	r ²	.138	-.052	1.00	-.43*	.44*	-.03	.035	.167	.040	.028	.030	-.09	.06	-.04
	p	.157	0.60		0.00	0.00	.70	.71	.08	.70	.78	.77	.68	.54	.66
GSC	r ²	-.198	-.161	-.43*	1.00	-.71*	-.13	-.12	-.24	.023	-.009	.004	-.27	-.03	.04
	p	.042	.098	.00		.000	.173	.216	.01	.824	.933	.970	.235	.726	.7
NIHSS	r ²	.224	.102	.44*	-.71*	1.00	.154	.166	.206	-.15	-.03	-.14	-.05	.023	.006
	p	.021	.29	.00	.00		.11	.09	.03	.14	.71	.15	.81	.82	.95
SBP	r ²	.131	.581*	-.038	-.133	.154	1.00	.81*	.28*	-.13	.026	-.13	-.15	.065	.004
	p	.174	.000	.702	.173	.114		.000	.000	.183	.801	.189	.509	.525	.969
DBP	r ²	.040	.457*	.035	-.121	.166	.81*	1.00	.25*	-.10	.120	-.12	-.26	.123	.051
	p	.683	.000	.719	.216	.090	.000		.001	.321	.243	.240	.259	.224	.617
NA	r ²	.079	.203*	.167	-.244	.206	.28*	.25*	1.00	-.12	-.179	-.10	.280	.108	-.018
	p	.422	.008	.086	.012	.034	.000	.001		.225	.084	.308	.232	.290	.864
TRP	r ²	.050	-.32*	.039	-.06	.030	-.2*	-.16	-.14	-.14	-.05	-.16	.071	.213	-.15
	p	.608	.000	.691	.502	.757	.000	.031	.066	.159	.593	.103	.767	.034	.117
KYN	r ²	-.015	.129	-.03	-.15	.022	.091	.066	.023	.115	-.04	.120	-.25	-.03	-.15
	p	.877	.094	.707	.118	.822	.236	.393	.770	.266	.667	.243	.283	.769	.126
TRP/KYN	r ²	-.054	-.31*	-.03	.071	-.037	-.18	-.07	-.05	-.25	-.06	-.27*	.348	.109	.047
	p	.576	.000	.701	.470	.706	.016	.312	.452	.011	.518	.006	.133	.282	.642
KYNA	r ²	-.069	.077	.170	-.07	.087	.115	.016	.161	-.01	-.08	-.01	-.00	.058	-.01
	p	.475	.320	.081	.423	.376	.135	.840	.038	.887	.387	.898	.992	.567	.917
3-HK	r ²	.143	-.10	.036	-.14	.079	-.04	-.13	.003	-.01	.043	-.00	-.12	-.09	-.04
	p	.139	.162	.714	.145	.422	.579	.081	.971	.886	.676	.993	.593	.371	.665
3-HAA	r ²	.060	-.183	-.006	-.08	.052	-.07	-.04	-.03	.036	.002	.051	.009	.008	-.16
	p	.539	.017	.952	.401	.597	.304	.566	.664	.729	.986	.622	.970	.934	.095
QA	r ²	.042	.660*	.008	-.06	-.066	.55*	.40*	.19*	.238	.098	.26*	.029	-.15	-.08
	p	.663	.000	.931	.514	.504	.000	.000	.013	.020	.343	.009	.902	.121	.399
PT	r ²	.066	.008	.040	.023	-.152	-.13	-.10	-.12	1.00	.248*	.97*	.371	-.06	-.09
	p	.522	.940	.705	.824	.143	.183	.321	.225		.015	.000	.118	.564	.359
PTT	r ²	.010	.135	.028	-.009	-.039	.026	.120	-.17	.248	1.00	.220	-.30	-.19	.108
	p	.925	.190	.789	.933	.710	.801	.243	.084	.015		.031	.201	.052	.294
INR	r ²	.074	.007	.030	.004	-.149	-.13	-.12	-.10	.97*	.220	1.00	.343	-.05	-.09
	p	.474	.949	.776	.970	.151	.189	.240	.308	.000	.031		.150	.573	.339
CRP	r ²	-.010	-.20	-.09	-.27	-.055	-.15	-.26	.280	.371	-.30	.343	1.00	.075	-.19
	p	.967	.392	.682	.235	.817	.509	.259	.232	.118	.201	.150		.755	.402
WBC	r ²	-.065	-.00	.062	-.03	.023	.065	.123	.108	-.06	-.19	-.05	.075	1.00	.33*
	p	.520	.969	.545	.726	.821	.525	.224	.290	.564	.052	.573	.755		.001
PLT	r ²	-.27*	-.015	-.04	.040	.006	.004	.051	-.01	-.09	.108	-.09	-.19	.33*	1.000
	p	.007	.138	.666	.700	.952	.969	.617	.864	.359	.294	.339	.402	.001	

Lezyon alanı ile NIHSS arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur (r=0.44, p=0.000). GCS ile ise istatistiksel olarak negatif yönde güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir (r=-0.43, p=0.000). Bu korelasyonlar, Çizelge 3.4 ve 3.5'te sunulan scatter plot dağılımıyla görsel olarak da desteklenmektedir.

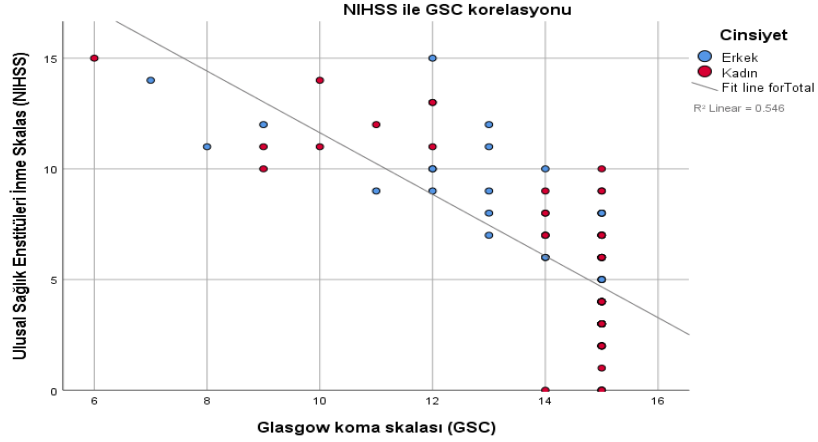
NIHSS ile GCS arasında istatistiksel olarak negatif yönde güçlü bir korelasyon ($r=-0.71$, $p=0.000$) bulunmuştur. Bu korelasyon, Çizelge 3.5'te sunulan scatter plot dağılımıyla görsel olarak da desteklenmektedir.



Çizelge 3.4 Lezyon alanı ile NIHSS skoru ve infarkt hacmi ile değerlendirilen inme şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren scatter plot grafiği.

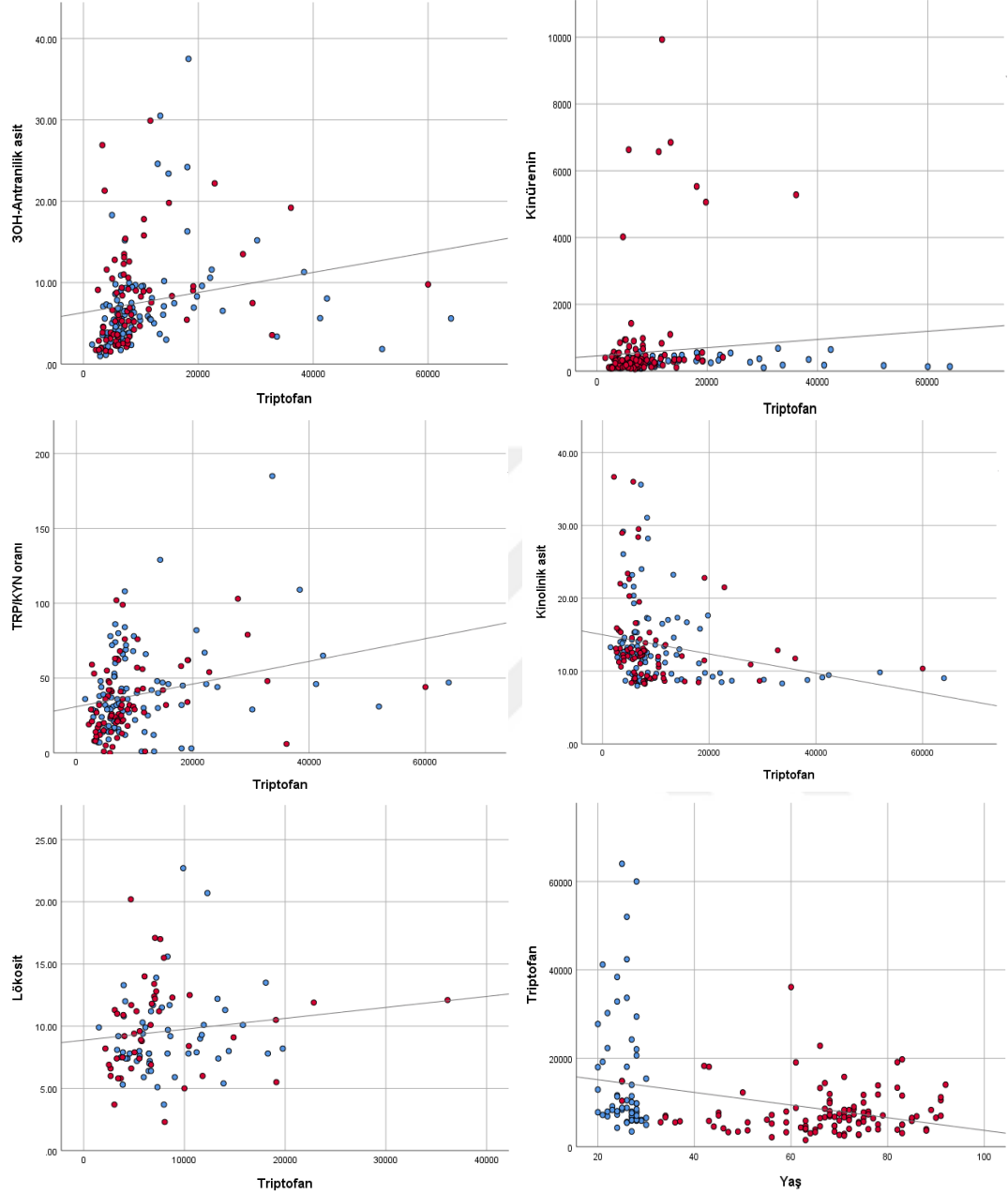


Çizelge 3.5 Lezyon alanı ile GCS skoru ve infarkt hacmi ile değerlendirilen inme şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren scatter plot grafiği



Çizelge 3.6 GCS ve NIHSS skoru arasındaki korelasyonu gösteren scatter plot grafiği

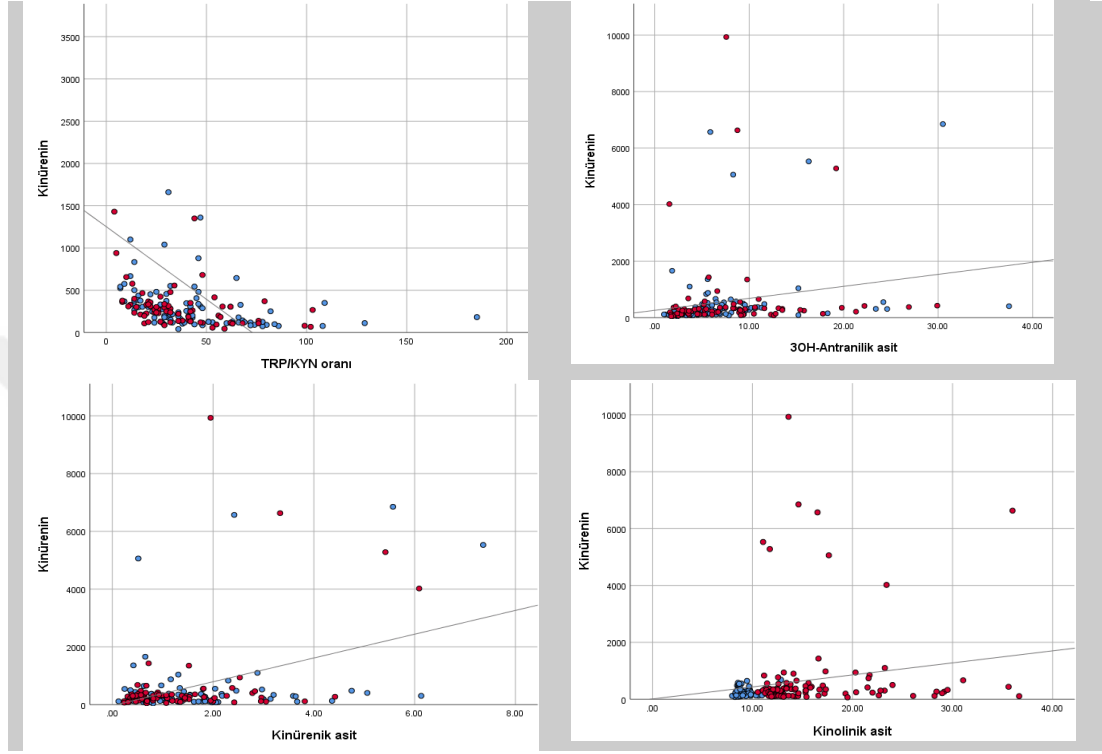
TRP düzeyleri ile KYN, TRP/KYN ve 3-HAA arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyonlar elde edilmiştir; sırasıyla ($r=0.236$, $r=0.357$ ve $r=0.449$), ($p=0.002$, $p=0.000$, $p=0.000$). Ayrıca, Yaş ve QA düzeyleriyle istatistiksel olarak negatif yönde güçlü korelasyon ($r=-0.32$, $r=-0.325$) belirlenmiştir ($p=0.000$, $p=0.000$). TRP ile lökosit arasında ise istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.213$), $p=0.034$). Bu korelasyonlar, Çizelge 3.7’de sunulan scatter plot dağılımları ile görsel olarak da desteklenmektedir.



Çizelge 3.7 TRP ile KYN, TRP/KYN, 3-HAA, QA, WBC ve Yaş arasındaki korelasyonu gösteren scatter plot dağılımı. Mavi: Kontrol. Kırmızı: Hasta

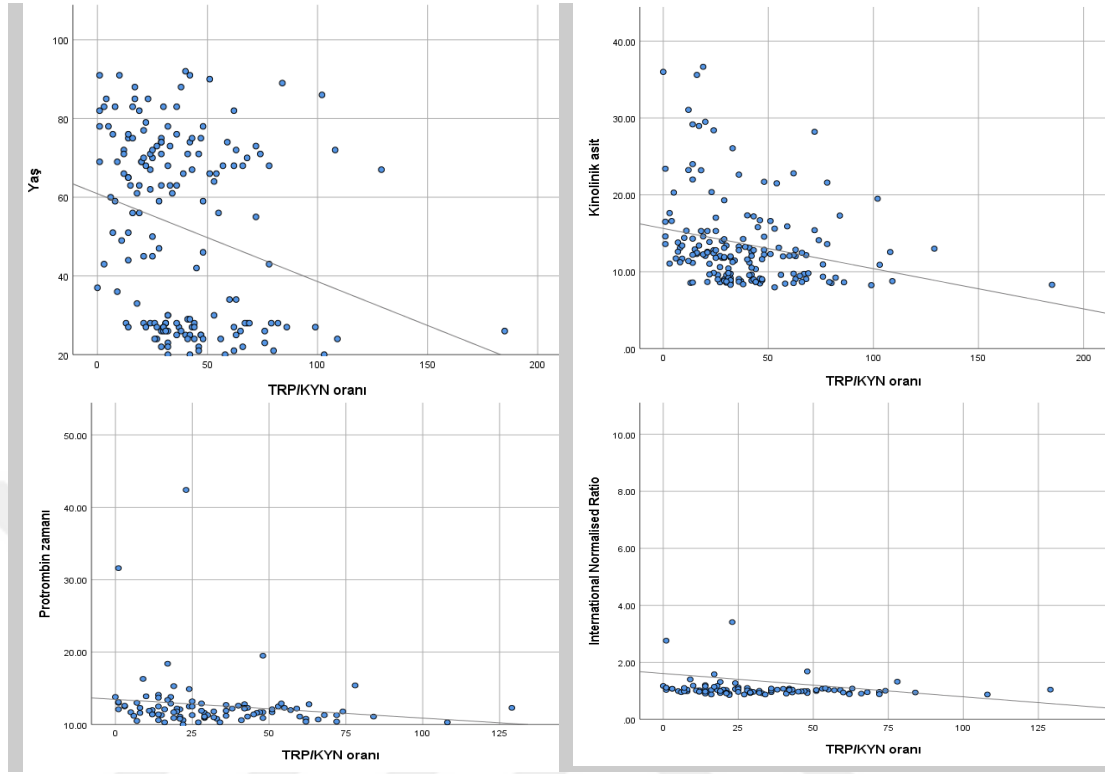
KYN düzeyleri ile KYNA, 3-HAA ve QA arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyonlar elde edilmiştir; sırasıyla ($r=0.215$, $r=0.260$, ve $r=0.217$), $p=0.005$, $p=0.001$ ve $p=0.005$). TRP/KYN oranı ile ise istatistiksel olarak negatif yönde güçlü bir korelasyon ($r=-0.443$, $p=0.000$) tespit edilmiştir. Bu korelasyonlar, Çizelge 3.9'de sunulan scatter plot dağılımları ile görsel olarak da doğrulanmıştır. Ayrıca, KYN ile KYNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı zayıf bir korelasyon

($r=0.176$, $p=0.021$) saptanmıştır. Bu korelasyon, Çizelge 3.8'de sunulan scatter plot dağılımıyla desteklenmektedir.



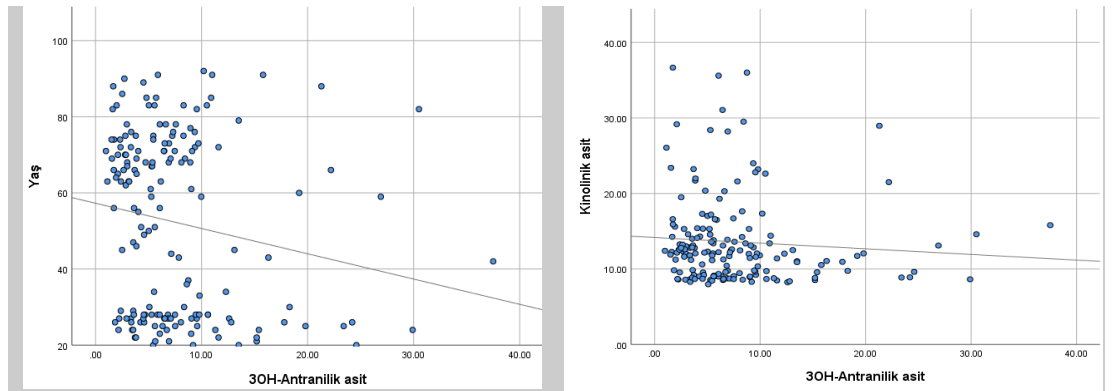
Çizelge 3.8 KYN ile TRP/KYN, KYNA, 3-HAA ve QA arasındaki korelasyonu gösteren scatter plot dağılımı. Mavi: Kontrol. Kırmızı: Hasta

TRP/KYN ile yaş, QA ve INR arasında istatistiksel olarak negatif yönde güçlü korelasyonlar ($r=-0.310$, $r=-0.306$ ve $r=-0.279$), ($p=0.000$, $p=0.000$ ve $p=0.006$) bulunmuştur. Ayrıca, PT ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı zayıf bir korelasyon ($r=-0.257$, $p=0.011$) belirlenmiştir. Bu korelasyonlar, Çizelge 3.9'da sunulan scatter plot dağılımlarıyla görsel olarak da desteklenmektedir.



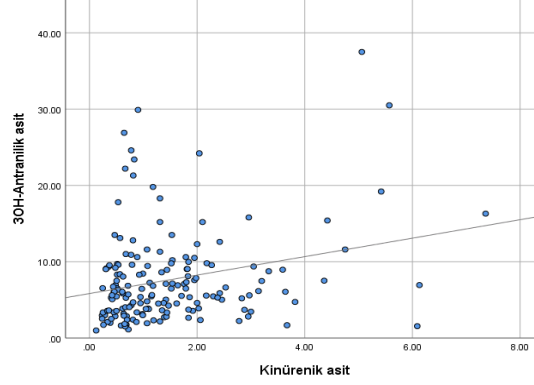
Çizelge 3.9 TRP/KYN oranı ile QA, PT ve INR, ve yaş arasında korelasyonu gösteren simple scatter plot dağılımı

3-HAA düzeyleri ile yaş ve QA arasında ise istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı zayıf bir korelasyonlar ($r=-0.183$ ve $r=-0.169$), ($p=0.017$ ve $p=0.028$) tespit edilmiştir. Bu korelasyonlar, Çizelge 3.10'da sunulan scatter plot dağılımlarıyla görsel olarak da desteklenmektedir.



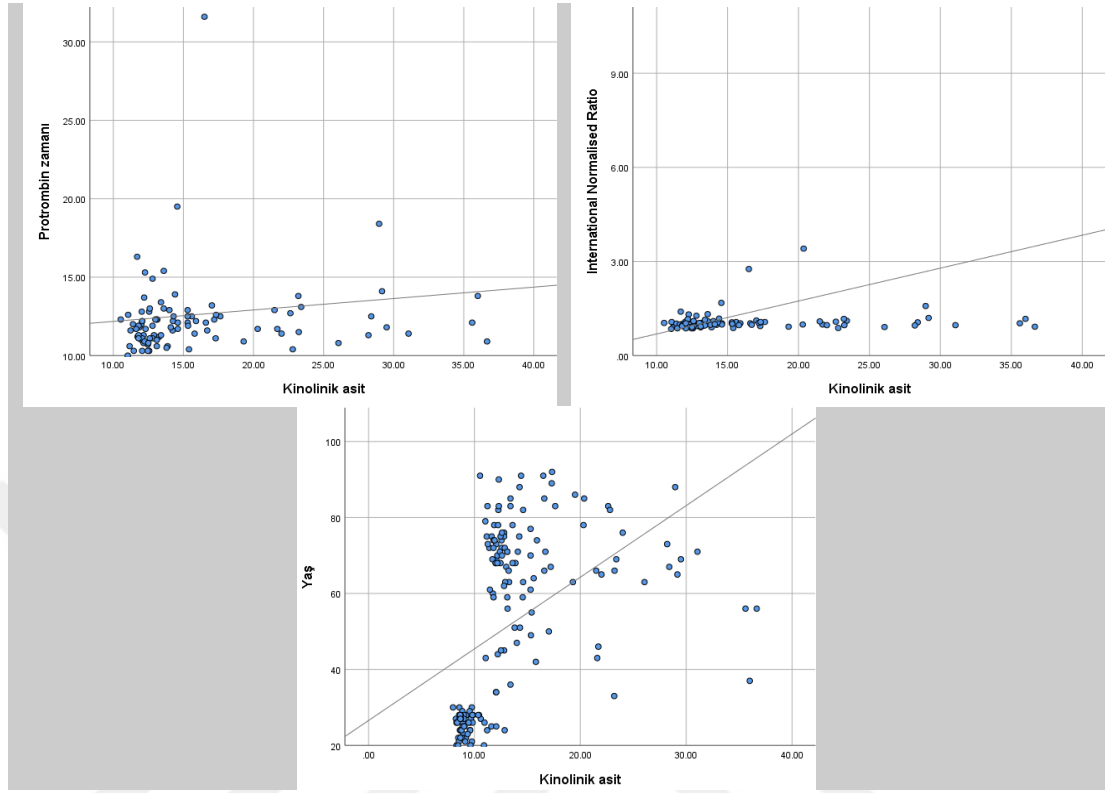
Çizelge 3.10 3-HAA ile yaş ve QA arasında korelasyonu gösteren simple scatter plot dağılımı

KYNA düzeyleri ile 3-HAA arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyon ($r=0.208$), ($p=0,006$) saptanmıştır. Bu korelasyon çizelge 3.11’de gösterilmiştir.

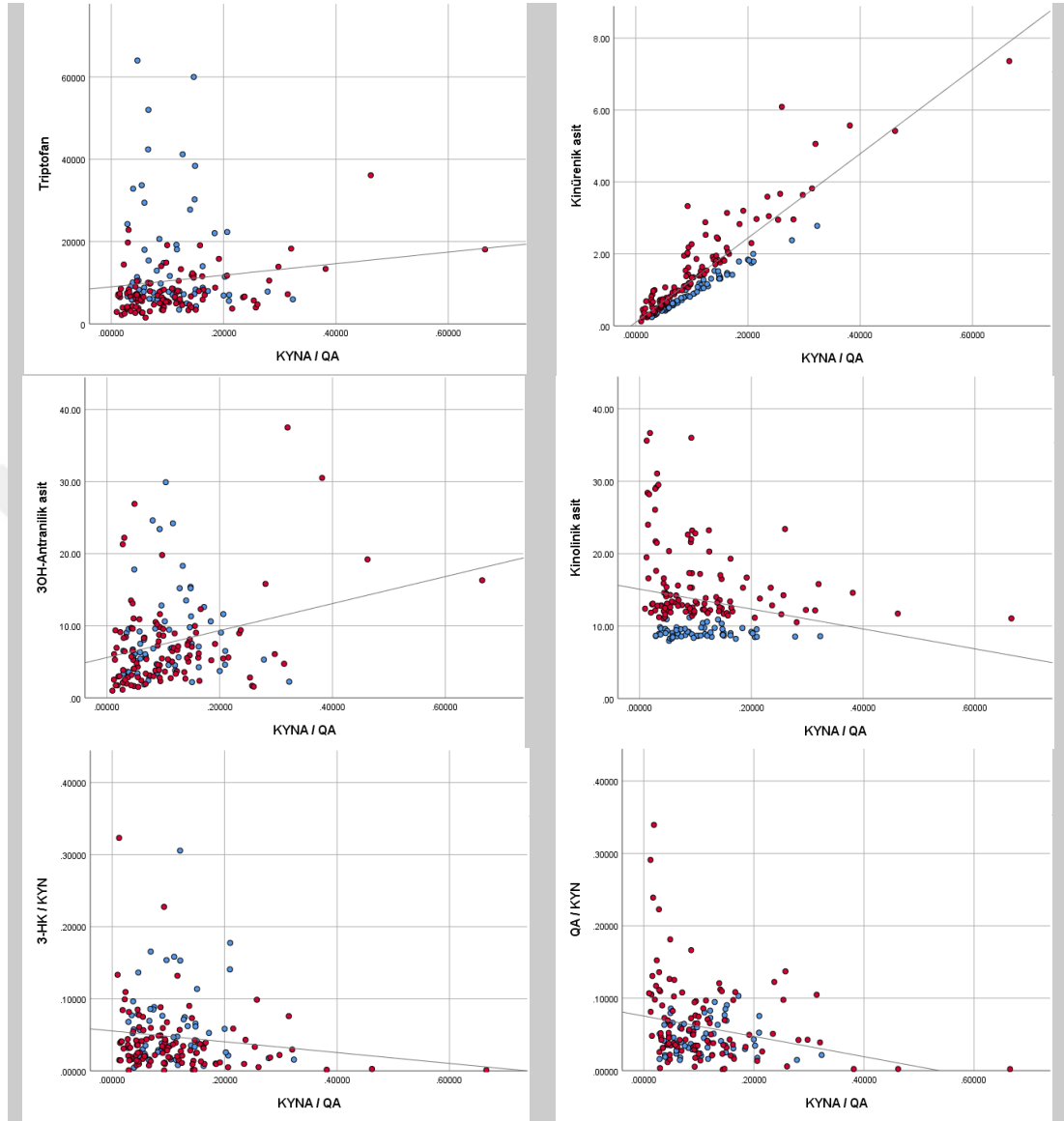


Çizelge 3.11 KYNA ile 3-HAA arasında korelasyonu gösteren scatter plot dağılımı

QA düzeyleri ile yaş ve INR arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyonlar ($r=0.660$ ve $r=0.267$), ($p=0.000$ ve $p=0.009$) saptanmıştır. Ayrıca, protrombin zamanı ile pozitif yönde anlamlı zayıf bir korelasyon ($r=0.238$, $p=0.020$) belirlenmiştir. Bu korelasyonlar, Çizelge 3.12’de sunulan scatter plot dağılımları ile görsel olarak da doğrulanmıştır.

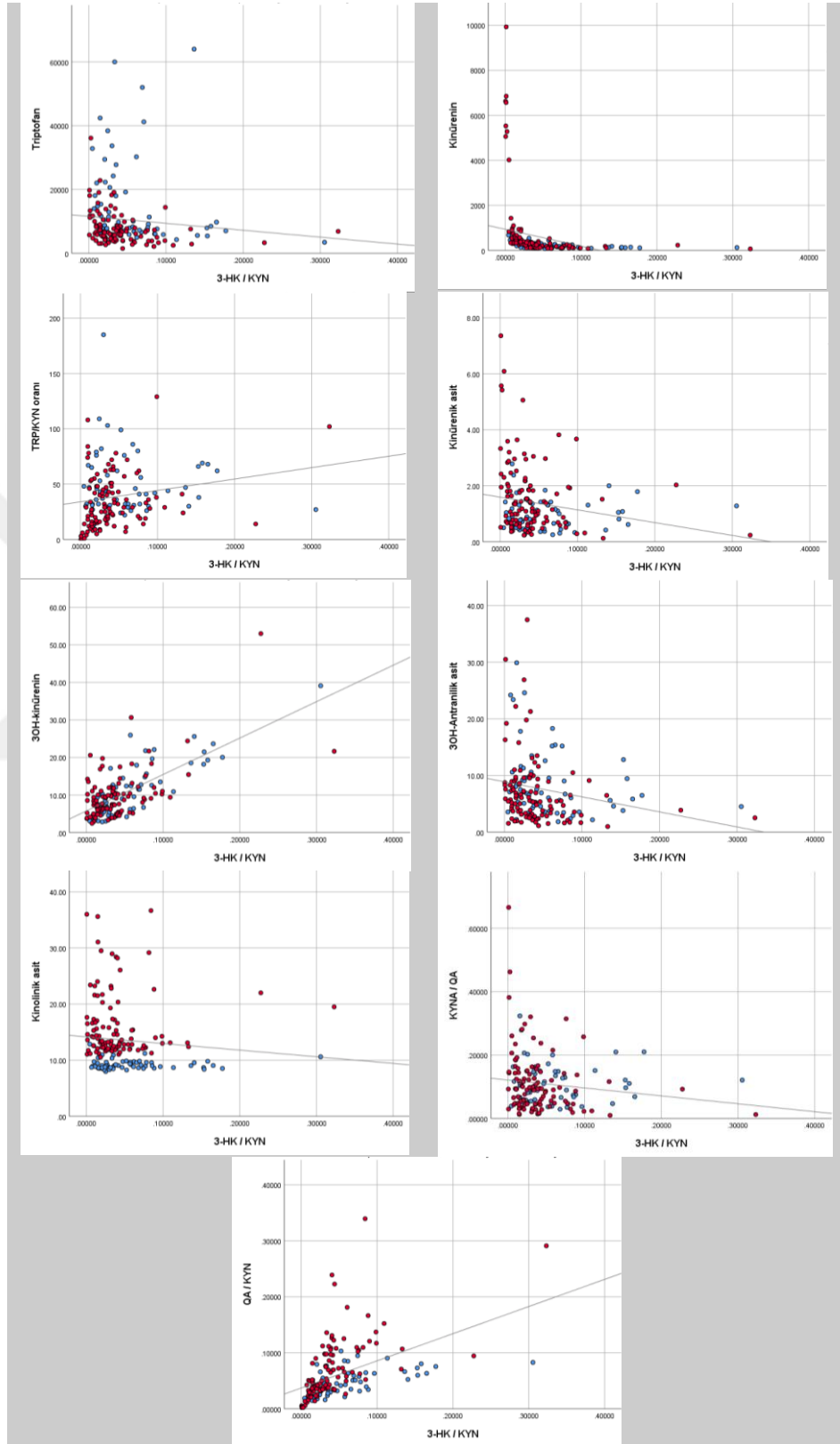


Çizelge 3.12 QA ile yaş, PT ve INR arasındaki korelasyonu gösteren simple scatter plot dağılımı



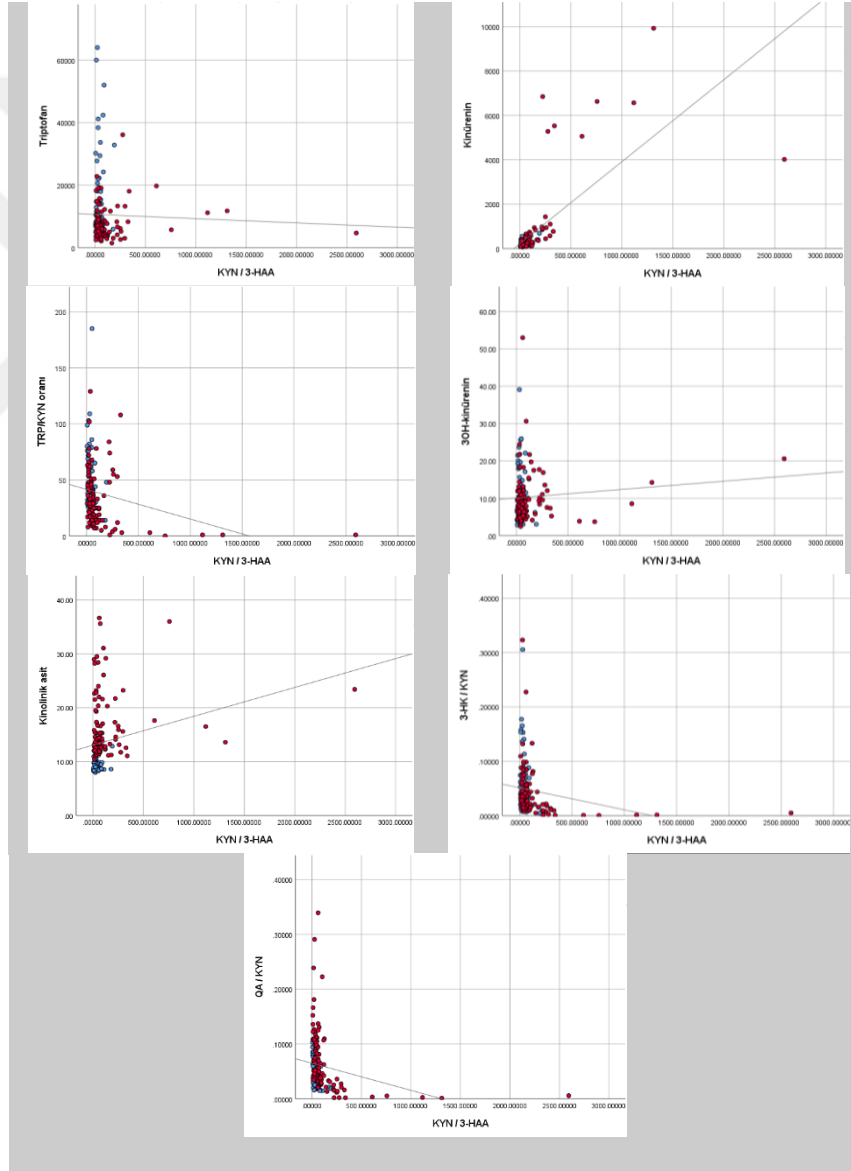
Çizelge 3.13 KYNA/QA oranı ile diğer parametreler ile korelasyonu

KYNA/QA oranı ile TRP, KYNA ve 3-HAA arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyonlar elde edilmiştir; sırasıyla ($r=0.189$, $r=0.896$, ve $r=0.229$), ($p=0.013$, $p=0.000$ ve $p=0.003$). KYNA/QA oranı ile QA, 3-HK/KYN ve QA/KYN arasında ise istatistiksel olarak negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir, sırasıyla ($r=-0.227$, $r=-0.151$, ve $r=-0.22$) ($p=0.003$, $p=0.049$ ve $p=0.003$). Bu korelasyonlar, Çizelge 3.13'te gösterilmiştir.



Çizelge 3.14 3-HK/KYN oranı ile diğer parametrelerin korelasyonu

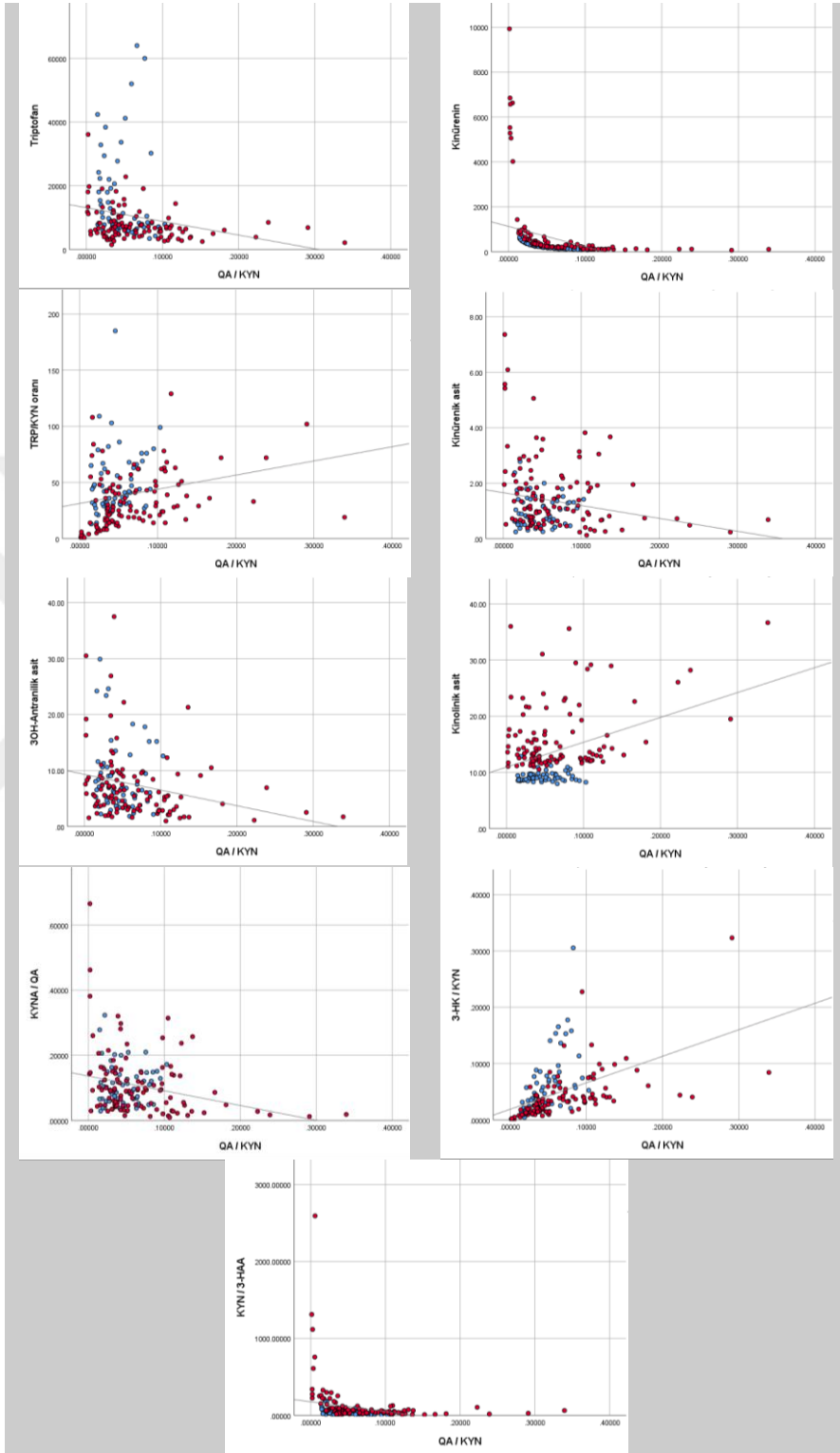
3-HK/KYN oranı ile TRP/KYN oranı, 3-HK ve QA/KYN oranı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyonlar elde edilmiştir; sırasıyla ($r=0.270$, $r=0.544$, ve $r=0.672$), ($p=0.000$, $p=0.000$ ve $p=0.000$). 3-HK/KYN oranı ile TRP, KYN, KYNA, 3-HAA, QA, KYNA/QA ve KYN/3-HAA oranı arasında ise istatistiksel olarak negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir, sırasıyla ($r=-0.282$, $r=-0.775$, $r=-0.238$, $r=-0.270$, $r=-0.218$, $r=-0.151$, ve $r=-0.402$) ($p=-0.000$, $p=-0.000$, $p=-0.002$, $p=-0.000$, $p=-0.004$, $p=-0.049$, ve $p=-0.000$). Bu korelasyonlar, Çizelge 3.14’te gösterilmiştir.



Çizelge 3.15 KYN/3-HAA oranı ile diğer parametrelerin korelasyonu

KYN/3-HAA oranı ile KYN ve QA arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyonlar elde edilmiştir; sırasıyla ($r=0.567$, ve $r=0.325$), ($p=0.000$ ve $p=0.000$). KYN/3-HAA oranı ile TRP, TRP/KYN, 3-HAA, 3-HK/KYN ve QA/KYN oranı arasında ise istatistiksel olarak negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir, sırasıyla ($r=-0.167$, $r=-0.439$, $r=-0.565$, $r=-0.402$, $r=-0.473$) ($p=-0.003$, $p=-0.000$, $p=-0.000$, $p=-0.000$, $p=-0.000$). Bu korelasyonlar, Çizelge 3.15'te gösterilmiştir.

QA/KYN oranı ile TRP/KYN, QA ve 3-HK/KYN arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyonlar elde edilmiştir; sırasıyla ($r=0.304$, $r=0.183$ ve $r=0.672$), ($p=0.000$, $p=0.017$ ve $p=0.000$). QA/KYN oranı ile TRP, KYN, KYNA, 3-HAA, KYNA/QA, KYN/3-HAA oranı arasında ise istatistiksel olarak negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir, sırasıyla ($r=-0.342$, $r=-0.890$, $r=-0.158$, $r=-0.273$, $r=-0.229$, $r=-0.473$) ($p=-0.000$, $p=-0.000$, $p=-0.039$, $p=-0.000$, $p=-0.003$, $p=-0.000$). Bu korelasyonlar, Çizelge 3.16'te gösterilmiştir.



Çizelge 3.16 QA/KYN oranı ile diğer parametrelerin korelasyonu

4. TARTIŞMA

İnsandaki 20 temel amino asit arasında en az bulunan TRP'nin protein biyosentezinde hız sınırlayıcı bir rol oynadığını göstermiştir. TRP, kısmen proteine dahil edilmesinin yanı sıra, biyolojik olarak önemli bileşikler veren çeşitli yollarla metabolize edilir. TRP ve metabolitleri sağlık açısından ve psikiyatrik ve nörolojik bozukluklardan anti-kanser bağışıklığa kadar çeşitli hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır (Comai ve ark 2020).

İnme sonrası hastaneye yatırılan hastalarda yapılan birkaç klinik çalışma da artmış KP ve TRP katabolizması olasılığını desteklemekte ve KP ile inme sonucu arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

TRP diyetin önemli bir bileşenidir. Protein sentezinde kilit rol oynar ve serotonin, melatonin, QA, KYNA, triptamin gibi biyolojik olarak aktif bileşiklerin ve ayrıca NAD^+ gibi elektron transfer reaksiyonu (metabolizmanın redoks dengesi) için önemli koenzimlerin öncüsüdür. Serotonin, gelişmekte olan beyinde trofik bir faktör olarak hareket ediyor gibi görünmektedir ve aynı zamanda bir nörotransmitterdir (Sainio ve ark 1996, Kałużna-Czaplińska ve ark 2019).

Normal fizyolojik koşullar altında sitokinler, GF ve hormonlar KP metabolitlerinin seviyelerini düzenler. Bununla birlikte, enflamatuvar koşullar altında, KP enzimlerinin, özellikle de KMO'nun yukarı regülasyonu, beyinde toksik KP metabolitlerinin üretimini artırır. KP disregülasyonu ve artan toksik metabolit seviyeleri, Huntington, Alzheimer, Parkinson ve Amyotrofik lateral skleroz, epilepsisi gibi nörolojik bozukluklar; şizofreni, depresyon ve anksiyete; otoimmün ilişkili hastalıklar romatoid artrit, multipl skleroz ve HIV ile ilişkili demans; kardiyovasküler hastalık ve iskemik inme gibi periferik durumlar ve hematolojik neoplazi ve kolorektal kanser gibi maligniteler da dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarına dahil edilmiştir (Amaral ve ark 2013, Hu ve ark 2013, Chen ve ark 2022).

KMO esas olarak merkezi sinir sistemindeki mikrogliyalarda bulunmakta ve doğuştan gelen fizyolojide, KP erken beyin gelişimini düzenlemektedir. KP beyinde

KYNA oluşumunu kolaylaştırır ve fizyolojik olarak QA kaynaklı nörodejenerasyon KYNA tarafından engellenir. Bununla birlikte, homeostazın bozulması QA'ı artırmak için dengeyi değiştirebilir. İmmün sistem aktive olduğunda, KMO periferdeki ve beyindeki sitokinler tarafından uyarılır, böylece KP'nin enflamasyon aracılı disregülasyonu aktive olur ve birçok majör beyin hastalığından sorumlu olan nörojenik eksitator hasar meydana gelir. Ayrıca düşük KMO ekspresyonu ve yüksek KYNA üretimi, disfonksiyonel efektör CD4+ T-hücresi yanıtına katkıda bulunabilir. Buna ek olarak, KMO ön beyin ve omurilik bölgelerinin çoğundaki nöronlarda ve astrositlerde bağışıklık kazanır (Lu ve ark 2020).

KP, nöropatolojik ve nöropsikiyatrik travmatik beyin hasarı etkilerinin önlenmesi veya iyileştirilmesi için olası bir terapötik hedef olarak kabul edilmektedir. Yaklaşımlardan biri, enflamasyonu hedef alarak KP aktivasyonunu önlemektir. Bununla birlikte, klinik öncesi bulgular, inflamasyonun depresojenik etkilerinin, yüksek inflamatuvar mediatör seviyelerinin varlığında bile, KYN metabolizmasının aktivasyonunun bloke edilmesiyle önlenebileceğini göstermektedir (Meier ve Savitz 2022).

Dengesiz TRP seviyeleri veya metabolitlerinin düzensizliği, depresyon, şizofreni ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere çok çeşitli CNS bozukluklarına dahil edilmiştir. Bu patolojiler büyük ölçüde spesifik TRP metabolitlerinin nöro aktivitesi tarafından yönlendirilmektedir. QA, NMDA reseptörüne bağlanarak eksitotoksiste ve nörodejenerasyona aracılık eder. Bunun aksine, KYNA iyonotropik glutamat reseptörlerinin bir antagonistidir ve şizofrenide bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisi için KYNA ve QA üreten enzimlerin inhibitörleri araştırılmaktadır (Platten ve ark 2021).

Mo ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik inme 81 hasta ve 35 normal kontrol grubu dahil edilmiştir. İnme grubunun TRP, KYNA ve KAT aktivite oranının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Buna karşılık, inme grubunda yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP) veIDO aktivite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). İnme hastalarında IDO aktivitesi hsCRP ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0.425$, $p=0.027$). Bu bulgular, iskemik inmenin, hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilecek artmış IDO aktivasyonu ile

karakterize inflamatuvar bir yanıt ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Mo ve ark 2014). Çalışmamızda serebrovasküler olay geçiren hastalar Mo ve ark. çalışmasına uyumlu olarak TRP seviyeleri anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.000$). Ancak bizim çalışmamızda Mo ve ark çalışmasının aksine KYNA anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.004$). Ayrıca CRP ile korelasyon yapıldığında herhangi bir anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Cogo ve ark çalışmalarında diyabetik farelerde kalıcı orta serebral arter oklüzyonu ile kortikal enfarkt oluşturulmuştur. KP'nın beyin ve serum metabolitleri HPLC kullanılarak ölçülmüştür. Beyin ve serum QA konsantrasyonları ve QA/KYNA oranı, kontrol, diyabetik ve diyabetik olmayan iskemik farelere kıyasla önemli ölçüde artmıştır (Cogo ve ark 2021). Çalışmamızda elde edilen hasta QA değerleri kontrol değerleri ile kıyaslandığında anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür ($p=0.000$).

Linderholm ve ark. çalışmalarında şizofreni hastalarının CSF numunesinde TRP, KYN ve KYNA ölçülmüştür. Şizofreni hastalarının ($n=16$) CSF'ı sağlıklı gönüllülerle ($n=29$) karşılaştırılmıştır. KYN ve KYNA konsantrasyonları şizofreni hastalarında (sırasıyla 60.7 ± 4.37 nM ve 2.03 ± 0.23 nM) sağlıklı gönüllülere (sırasıyla 28.6 ± 1.44 nM ve 1.36 ± 0.08 nM) kıyasla daha yüksekken, TRP gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Tüm deneklerde KYN, KYNA ile pozitif korelasyon göstermiştir. Sonuçları şizofreni hastalarında CSF KYN ve KYNA düzeylerinin arttığını göstermekte ve KYNA'nın şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı hipotezini daha da desteklemektedir (Linderholm ve ark 2012). Yaptığımız çalışmada KYN, KYNA ve QA konsantrasyonları serebrovasküler olay geçiren hastalarda (sırasıyla 302 ± 1627 , 1.18 ± 1.3 ve 13.4 ± 5.8) sağlıklı kontrole (229 ± 146 , 0.88 ± 0.55 ve 9 ± 0.84) kıyasla daha yüksekken TRP hatalarda 6560 ± 5046 kontrole kıyasla 8800 ± 13889 daha düşük saptanmıştır.

Yapılan ayrı bir çalışmada TRP metabolizması ile ilgili beş genin on SNP'sinin sıklığını 122 iskemik inme hastası ve 120 kontrol bireyinden oluşan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Periferik venöz kandaki TPH1, IDO1 ve KYAT1 genlerinin mRNA seviyelerini inme seyri sırasında ekspresyonlarında değişiklik olup olmadığını ve araştırılan SNP'lerden herhangi birinin gen ekspresyonu üzerinde bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek amacıyla incelemiştir. Çalışılan on polimorfizmden yedisinde

iskemik inme oluşumu, etiyolojisi ve klinik parametrelerle ilişkili olarak sıklıklarda anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Ayrıca hastalığın seyri sırasında TPH1 ve IDO1 genlerinin ekspresyonunda değişiklikler tespit edilmiştir. Yüksek mRNA seviyesine doğru bir eğilim gösteren IDO1 varyantlarının inme hastalarında kontrollere göre daha sık olduğu bulunmuş. Bu sonuçlar, yüksek IDO1 ekspresyonu ile inme etiyolojisi arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Boros ve ark 2021).

Ormsstad ve ark çalışmalarında 5-hidroksitriptamin ve TRP katabolitleri 45 akut iskemik stroke hastasında ölçülmüş ve 40 kontrol ile karşılaştırılmıştır. İnme grubunda TRP ve tirozin düzeylerinin anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Ormsstad ve ark 2013). Bizim çalışmamızda aynı şekilde TRP düzeyleri kontrole kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Dolayısıyla elde edilen sonuçlar akut iskemik inmede TRP oksidasyonunun arttığını göstermektedir.

Hajsl ve ark çalışmalarında, akut iskemik inme (AIS) ve sağlıklı kontrollerde TRP metabolitlerinin plazma düzeyleri, inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi analiz edilmiştir. Kan örnekleri 18 AIS ve 25 sağlıklı kontrolden toplanmıştır ve sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi ile ölçülmüştür. TRP metabolitlerinin (TRP, KYN, 3-HK, 3-HAA, AA, melatonin, triptamin) konsantrasyonları incelenen gruplarda önemli ölçüde farklılık göstermiştir. TRP, KYN ve 3-HAA konsantrasyonları AIS'de kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.003$ ve $p=0.001$). Ayrıca 3-HK serum seviyelerinde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.008$) (Hajsl ve ark 2020). Bizim çalışmamızda TRP ve 3-HAA serum seviyelerinde kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüş gösterirken (sırasıyla $p=0.000$ ve $p=0.025$) KYN serum seviyelerinde anlamlı derecede yükseliş saptanmıştır ($p=0.034$). Ancak yaptığımız çalışmada 3-HK gruplar arasında herhangi bir anlamlılık göstermemiştir.

Gulaj ve ark. tarafından yapılan çalışmada 38 Alzheimer hastası ile 18 kontrol örneği dahil edilmiş ve KYN yolağı metabolitlerin seviyeleri araştırılmıştır. Alzheimer hastalarında TRP ve KYNA konsantrasyonları kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.002$). Ayrıca QA ve KYN/TRP Alzheimer hastalarında anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak gruplar arasında 3-HK ve 3-HAA serum seviyelerinde herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (Gulaj ve ark 2010).

Çalışmamızda iskemi hastalarında TRP, QA ve 3-HK seviyeleri E Gulaj ve ark bulgularına göre benzerlik gösterirken KYNA anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak 3-HAA E Gulaj ve ark çalışmasının aksine anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Baumgartner ve ekibi karotis plaklarından ve kontrol arterlerinden alınan transkriptomik verilerin karşılaştırılması, hastalık durumunda KYN yolunun kinolinik dalındaki enzimlerin yukarı regüle edildiğini, KNYA oluşumuna yol açan dalın ise aşağı regüle edildiğini ortaya koymuştur. Daha ileri analizler, lokal enflamatuvar tepkilerin damar duvarındaki KYN yolunun sapmasıyla yakından bağlantılı olduğunu göstermiştir. Serebrovasküler semptomatik ve asemptomatik karotis stenoza verilerinin analizi, KYNA dal enzimlerinin aşağı regülasyonunun ve KYNA üretiminin azalmasının, hastaların stabil olmayan bir hastalık nedeniyle ameliyat olma olasılığının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. İn vitro olarak, AhR aracılığıyla KYNA aracılı sinyalizasyonun insan makrofaj aktivasyonunun önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. KP'ndaki bir sapmanın semptomatik kararsız aterosklerotik hastalık gelişme olasılığının artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. AhR aracılığıyla KYNA aracılı sinyalleşmenin vasküler inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir (Baumgartner ve ark 2021).

Yapılan bir kohort çalışmasında (toplum tabanlı Kanser ve Beslenme Üzerine Avrupa Prospektif Araştırması, EPIC) ölçülen TRP metabolitlerinin seviyeleri ile kardiyovasküler hastalığı (KVH) gelişimi arasındaki ilişkiler incelenmiş. Görünüşte sağlıklı olan n=11.972 kişinin serumu analiz edilmiş ve bunların 6982'sinde takip sonunda KVH gelişmiştir. Daha yüksek TRP seviyeleri mortalite (HR 0,73; CI 0,64-0,83) ve ölümcül KVH (HR 0,76; CI 0,59-0,99) ile ters ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek KYN seviyeleri (HR 1.33; CI 1.19-1.49) ve [KYN]/[TRP]-oranı (HR 1.24; CI 1.14-1.35) daha yüksek KVH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Serotonin genel olarak KVH ile ilişkilendirilmemiştir, ancak miyokard enfarktüsü ve inme için ilişkiler saptanmıştır (Teunis ve ark 2023). Yaptığımız çalışmada serebrovasküler olay geçiren hastalarda TRP ve KP metabolitleri ile mortalite arasında herhangi bir korelasyon rastlanmamıştır, ancak mortalite ve NIHSS arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r^2=0.224$, $p=0.021$).

Doolin ve ark. Toplam 74 majör depresif bozukluk (MDD) hastası 39'u ilk-MDD (fpMDD) ve 35'i kronik veya tekrarlayan atakları (rMDD) olan ve 37 sağlıklı bireyler (kontrol) çalışmaya dahil edilmiştir. TRP konsantrasyonları MDD'de kontrole kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. KYNA konsantrasyonları, tekrarlayan depresyon (rMDD) ve kontrol ile karşılaştırıldığında, ilk atakla başvuran MDD hastalarında (fpMDD) azalmıştır. Buna karşın, QA konsantrasyonları fpMDD ve kontrol ile karşılaştırıldığında rMDD'de yükselmiştir. Bu çalışmada, MDD hastalarında TRP azalması ve hafif bağışıklık aktivasyonuna ek olarak KP metabolizması dengesizliğine dair kanıtlar bulunmuştur (Doolin ve ark 2018).

Cuartero ve ark. yaptıkları çalışmada AhR reseptörünü inmedeki rolünü tanımlamak için farelerde orta serebral arter oklüzyonu ve sıçan kortikal nöronlarında oksijen glukoz yoksunluğu kullanmışlar. Elde edilen sonuçlar, iskemik hakaretin in vivo ve in vitro nöronlarda total ve nükleer AhR seviyelerini ve AhR transkripsiyonel aktivitesini artırdığını göstermiştir. Farmakolojik veya genetik işlev kaybı yaklaşımları nöroproteksiyonla sonuçlandığı için AhR'nin akut iskemik hasarda nedensel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. AhR agonistik özelliklerine sahip bir TRP metaboliti olan KYN'nın, orta serebral arter oklüzyonundan sonra beyinde AhR aktivasyonuna aracılık eden endojen bir ligand olduğunu tespit edilmiş. Bu verilere dayanarak, KYN/AhR yolağının inme sonrası akut beyin hasarına aracılık ettiğini ve bu patolojinin tanı ve tedavisi için yeni olanaklar sunduğunu göstermektedir. (Cuartero ve ark 2014).

Darlington ve ark. inme başlangıcından birkaç gün sonra sağlıklı kontrollere kıyasla TRP seviyelerinde önemli bir azalma bulmuştur. Buna ek olarak, KYN/TRP oranı inme hastalarında kontrol popülasyonuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu da akut iskemik inmede KP'nin artan aktivitesini teyit eder. Bu aktivasyona, infarkt hacmi ile pozitif korelasyon gösteren 3-HAA/AA oranında yüksek bir azalma da eşlik etmiştir (Darlington ve ark 2007). Bu oran, iskemik hasardan sonra bir 'temizleme' etkisi yaratabilir ve iskemik hasar sonrası birincil ve ikincil hasara karşı koruma sağlayabilir. Ayrıca KYNA seviyeleri inmeden sonraki 21 gün içinde ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek bulunmuş. KYNA, NMDA reseptörlerinin bir antagonisti

olduğundan, bu artış inme sonrası QA'in neden olduğu beyin hasarını sınırlamak için kompensatör bir koruyucu yanıt olabilir (Isabel Cuartero ve ark 2016).

Mo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada toplam 81 iskemik inmeli hasta ve 35 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. İnme grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük TRP, KYNA, HDL ve KAT aktivite oranı bulunmuştur ($p < 0.05$). İnme grubunda hsCRP seviyeleri veIDO aktivite oranı kontrol grubuna göre çok daha yüksektir bulunmuş ($p < 0.01$). İskemik inmeli hastalarda IDO aktivitesi hsCRP ile pozitif bir korelasyon göstermiştir ($r = 0.425$, $p = 0.027$). Ayrıca, hsCRP ve IDO seviyeleri hem başvuru sırasında hem de inmeden 3 hafta sonra NIHSS skoru ile pozitif ilişki saptanmıştır (Mo ve ark 2014). Bu veriler, iskemik inmede, patofizyolojisiyle yakından ilgili olabilecek, yukarı regüle IDO aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar bir yanıtı işaret etmektedir.

Çalışmamızda yer alan TRP ve KYN metabolitleri daha önce birçok serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda TRP ve KYN metabolitlerini kapsamlı bir şekilde serebrovasküler olay geçiren hastalarda araştırılmıştır. Hasta grubundaki ortalama TRP seviyesinin (6560 ng/ml) kontrol grubuna (8800 ng/ml) kıyasla 0,000 p-değeri ile anlamlı derecede düşük olması, bu hastalarda TRP bulunabilirliği veya metabolizmasında potansiyel bir bozulmaya yol açtığını göstermektedir. Bu azalma, artan enflamatuvar reaksiyonlar ve ardından kompensatör metabolik yolların aktivasyonu nedeniyle TRP'nin artan kullanımını yansıtabilir. İskemi sonrası enflamasyon KP üzerinden TRP katabolizmasının artmasına neden olduğunu açıklayabilir. Ayrıca azalmış TRP seviyeleri, IDO ve TDO gibi TRP katabolize eden enzimlerin artan aktivitesini yansıtabilir. Bu enzimler TRP metabolizmasının ilk basamağından sorumludur ve TRP'yi KYN'e dönüştürür. Enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak arttığı bilinen IDO ve TDO'nun artan aktivitesi, TRP seviyelerinde gözlenen düşüşe katkıda bulunabilir. Ayrıca hastalarda artan inflamatuvar sitokinler, daha yüksek IDO aktivitesi ile tutarlı olarak TRP tükenmesine neden olabilir.

Hasta grubunda (302 ng/ml) kontrol grubuna (229 ng/ml) kıyasla yüksek KYN seviyeleri (p -değeri 0.034) ve önemli ölçüde düşük TRP/KYN oranı (hastalarda 28'e karşı kontrollerde 42, $p = 0.000$), KP'nun artmış aktivasyonunu düşündürmektedir. Ek olarak artan KYN düzeyleri, KYN'nın 3-HK'e dönüştürülmesinden sorumlu enzim olan KMO

aktivitesinin arttığını göstermektedir. KMO'nun yukarı regülasyonu, yüksek oksidatif stres tepkisi ve enflamasyona işaret ederek, hızlanan TRP metabolizmasının bir sonucu olarak artan KYN seviyelerine yol açabilir.

Düşük TRP/KYN oranı, iskemik olaylardan sonra yaygın olarak gözlenen enflamatuvar ve oksidatif stres süreçlerinin bir özelliği olan TRP'den KYN üretimine geçişi yansıtmaktadır. Değişen TRP/KYN Oranı, TRP'a göre artan KYN üretimi hipotezini desteklemektedir. Bu değişim,IDO ve/veya KMO'nun artan aktivitesine bağlı olabilir ve iskemi sonrası enflamasyona yanıt olarak KYN üretimine doğru metabolik bir kaymayı yansıtabilir.

KYNA seviyelerindeki artış (hastalarda 1.18 ng/ml'ye karşılık kontrollerde 0.88 ng/ml, $p=0.004$) nöroinflamasyona ve potansiyel nöroprotektif mekanizmalara bir yanıt olduğunu göstermektedir. KYNA'nın nöroprotektif etkilerinin, eksitator nörotransmisyonu antagonize ederek ve enflamatuvar yanıtları modüle ettiği bilinmektedir. Yüksek KYNA düzeyleri, KYN'ni KYNA'e dönüştüren enzim olan KAT'ın değişen aktivitesini gösterebilir. Ayrıca yüksek KYNA seviyeleri, enflamatuvar süreçlerden veya oksidatif stresten etkilenen kompensatör bir mekanizmayı veya bu enzimin düzenlenmesindeki bir dengesizliği yansıtabilir.

Hastalardaki QA seviyelerinin (13.4 ng/ml) kontrollere (9 ng/ml) kıyasla 0.000 p-değeri ile anlamlı derecede yüksek olması, artan nörotoksik aktiviteyi vurgulamaktadır. QA, nöronal hasarı ve enflamasyonu şiddetlendirebilen güçlü bir nörotoksindir. Artan QA seviyeleri, 3-HAA'ten QA sentezlenmesinden sorumlu enzim olan kinolinat sentaz aktivitesinin arttığını göstermektedir. Yükselmiş seviyeleri devam eden nöroinflamatuvar süreçlerle tutarlıdır ve serebrovasküler hastalık patolojisine oksidatif stres ve nöronal hasarı artırarak katkıda bulunabilir.

3-HK seviyeleri anlamlı bir farklılık göstermese de ($p=0.160$), 3-HAA seviyelerindeki düşüş (hastalarda 5.52 ng/ml'ye karşılık kontrollerde 6.83 ng/ml, $p=0.025$) TRP metabolizmasının değiştiğine dair ek kanıtlar sunmaktadır. 3-HAA seviyelerindeki değişiklikler, 3-HAA'yı QA'ya dönüştüren enzim olan 3-hidroksiantranilik asit dioksijenazın değişen aktivitesini yansıtmaktadır. Azalan 3-HAA düzeyleri, potansiyel

olarak enzim aktivitesindeki veya regülasyonundaki değişikliklere bağlı olarak KYN yolu ara maddelerinin metabolizmasındaki bozulmaları gösterebilir. Düşük 3-HAA seviyeleri, iskemik olayların ardından metabolik süreçlerde kaymalar olduğunu düşündürmektedir.

3-HK/KYN oranı iskemik hastalarda (0.032 ng/ml) kontrollere (0.041 ng/ml) kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve p-değeri 0.006'dır, 3-HK/KYN oranı, KYN yolundaki 3-HK ve KYN arasındaki dengenin kritik bir göstergesidir. Bu oran, KYN'yi 3-HK'ye dönüştüren KMO enziminin aktivitesinden etkilenir. Daha düşük bir 3-HK/KYN oranı, KMO aktivitesinin azaldığını ve nörotoksik bir metabolit olan 3-HK üretiminin azaldığını göstermektedir. Bu azalma potansiyel olarak nöroinflamasyonu ve nöronal hasarı azaltarak nörodejeneratif süreçlere karşı koruyucu bir etki sağlayabilir.

KYN/3-HAA oranı iskemik hastalarda (53.5 ng/ml) kontrollere (31.37 ng/ml) kıyasla oldukça yüksek olup p-değeri 0.000'dir. KYN/3-HAA oranı, KYN yolundaki KYN ve 3-HAA arasındaki ilişkiyi yansıtır. Bu oran, 3-HK'ni 3-HAA'ya dönüştüren kinüreninaz enziminin aktivitesinden etkilenir. Serebrovasküler iskemik hastalarda daha yüksek KYN/3-HAA oranı, 3-HAA'ya göre KYN birikimini gösterir. Bu da kinüreninaz aktivitesinin azaldığını ya da dengesizliğe yol açan yolda bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir. Böyle bir dengesizlik, KYN ve 3-HK gibi nörotoksik olan daha yukarı akış metabolitleri üretmeye doğru bir kaymayı yansıtabilir ve böylece potansiyel olarak nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif koşulları şiddetlendirebilir.

QA/KYN oranı iskemik hastalarda (0.049 ng/ml) kontrollere (0.041 ng/ml) kıyasla önemli ölçüde yükselmiştir ve p-değeri 0.046'dır. QA/KYN oranı, KP'ndaki bir diğer kritik belirteçtir. Bu oran, nörotoksik bir metabolit olan QA ile yolakta bir öncü olan KYN arasındaki dengeyi vurgular. Serebrovasküler iskemik hastalarda daha yüksek bir QA/KYN oranı, KYN'nin QA'ya dönüşümünün arttığını gösterir. Bu durum, bu dönüşümü kolaylaştıran KMO ve 3-hidroksiantranilik asit oksidaz (3-HAO) gibi enzimlerin aktivitesinin arttığını göstermektedir. Yüksek QA seviyeleri nörotoksisite ile ilişkilidir, çünkü QA NMDA reseptörlerini aktive ederek eksitotoksisiteye ve nöronal hasara yol açabilir. Bu nedenle, iskemik hastalarda daha yüksek bir QA/KYN oranı, artan nörotoksik aktiviteye doğru patojenik bir kaymayı yansıtabilir ve potansiyel olarak iskemik inmenin etkisini şiddetlendirerek nörodejenerasyona katkıda bulunabilir.

Lezyon alanı ile NIHSS arasındaki pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r=0.44$, $p=0.000$), daha büyük lezyon alanlarının daha şiddetli inme semptomlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu korelasyon, beyin hasarının boyutu arttıkça, NIHSS ile ölçülen nörolojik bozukluğun ciddiyetinin de artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Daha büyük lezyonlar tipik olarak daha belirgin fonksiyonel eksikliklere yol açtığından, bu durum klinik beklentilerle tutarlıdır.

Lezyon alanı ile GCS skorları arasındaki negatif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r=-0.43$, $p=0.000$), daha büyük lezyon alanlarının daha düşük GCS skorları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Düşük GCS skorları daha kötü bir bilinç veya farkındalık düzeyini yansıtmaktadır. Bu bulgu, geniş beyin lezyonlarının bilinci ve bilişsel işlevleri bozarak daha düşük bir GCS skoruna yol açabileceği anlayışıyla uyumludur.

NIHSS ve GCS arasındaki güçlü negatif korelasyon ($r=-0.71$, $p=0.000$), daha yüksek inme şiddeti ve fonksiyonel bozukluğa işaret eden daha yüksek NIHSS skorlarının daha düşük GCS skorlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu, daha şiddetli inme geçiren hastaların (yüksek NIHSS) bilinç veya farkındalıkta daha önemli azalmalar (düşük GKS) yaşama eğiliminde olduğu anlamına gelmektedir. Bu ilişki, nörolojik fonksiyonlarda artan bozulmanın daha kötü bilinç düzeyleriyle ilişkili olduğu inme şiddeti ve bilinç düzeyleri arasındaki etkileşimin altını çizmektedir.

NIHSS ve mortalite arasındaki pozitif korelasyon ($r=0.224$, $p=0.021$), daha yüksek inme şiddeti ve fonksiyonel bozukluğu yansıtan daha yüksek NIHSS skorlarının daha yüksek mortalite olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, zayıf korelasyon göz önüne alındığında, NIHSS'nin tek başına mortalite riskini tam olarak öngöremeyeceğini vurgulamaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada serebrovasküler olay geçiren hastalarda TRP ve KP'nın ara metabolitleri incelenmiştir. Sonuç olarak, serebrovasküler hastalarda TRP seviyelerindeki belirgin azalma ve KYN seviyelerindeki artış, artan IDO ve TDO aktivitesinin neden olduğu inflamasyona bağlı olarak TRP metabolizmasının arttığını göstermektedir. Düşük TRP/KYN oranı ve yüksek KYNA, KP aktivasyonuna doğru bir kaymaya işaret ederken, KYNA'nın yükselmesi nöroprotektif bir yanıtı gösterirken, artan QA seviyeleri artmış nörotoksik aktiviteye ve devam eden nöroinflamasyona işaret etmektedir.

Gelecekteki çalışmalar, KYNA'nın nöroprotektif etkilerini artıran tedavileri araştırırken, TRP metabolizmasını modüle etmek ve nörotoksiteyi azaltmak için KP enzimlerini hedeflemeye odaklanmalıdır. Ek olarak, hasta sonuçlarının öngörüsünü geliştirmek için çoklu klinik belirteçler kullanılarak kapsamlı inme şiddeti değerlendirmeleri yapılması önerilmektedir.

Buna ek olarak, KP ile TRP metabolizmasında gözlenen değişikliklerin yanı sıra, serotonin ve melatonin sentezi gibi TRP'den türetilen diğer yollar üzerindeki potansiyel etkileri de dikkate almak önemlidir. Serebrovasküler hastalarda TRP'nin tükenmesi, serotonin üretimi için bu amino asidin kullanılabilirliğini sınırlayabilir, potansiyel olarak duyudurum düzenlemesini etkileyebilir ve inme hastalarında sıklıkla görülen depresif semptomlara katkıda bulunabilir. Ayrıca, uyku düzenlemesi ve nöroproteksiyonda rol oynayan melatonin sentezinin azalması, bu hastalarda nörolojik fonksiyon bozukluğunu ve iyileşmeyi daha da kötüleştirebilir. Bu durum, TRP tükenmesinin serebrovasküler hastalıklarda serotonin ve melatonin yolakları üzerindeki daha geniş etkilerini araştırmak için gelecekte yapılacak çalışmalara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Abusoglu S, Onmaz DE, Abusoglu G, Yerlikaya FH, Unlu A, 2023. Measurement of kynurenine pathway metabolites by tandem mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical lab*, 28, 114-21.
- Adibhatla RM, Hatcher JF, Larsen EC, Chen X, Sun D, Tsao FH, 2006. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting phospholipase A2 and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after stroke. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 10, 6718-25.
- Alam Z, Coombes N, Waring RH, Williams AC, Steventon GB, 1998. Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. *Journal of the neurological sciences*, 156, 1, 102-6.
- Amaral M, Outeiro TF, Scrutton NS, Giorgini F, 2013. The causative role and therapeutic potential of the kynurenine pathway in neurodegenerative disease. *Journal of Molecular Medicine*, 91, 705-13.
- Badawy AA-B, 2019. Tryptophan metabolism: a versatile area providing multiple targets for pharmacological intervention. *Egyptian journal of basic and clinical pharmacology*, 9.
- Badawy AA, 2017. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, 10, 1178646917691938.
- Baig S, Halawa I, Qureshi G, 1991. High performance liquid chromatography as a tool in the definition of abnormalities in monoamine and tryptophan metabolites in cerebrospinal fluid from patients with neurological disorders. *Biomedical Chromatography*, 5, 3, 108-12.
- Bakshi A, Tadi P, 2020. *Biochemistry, serotonin*.
- Barclay RE, Stevenson TJ, Poluha W, Ripat J, Nett C, Srikesavan CS, 2015. Interventions for improving community ambulation in individuals with stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Baumgartner R, Berg M, Matic L, Polyzos KP, Forteza MJ, Hjorth SA, Schwartz TW, Paulsson-Berne G, Hansson GK, Hedin U, Ketelhuth DFJ, 2021. Evidence that a deviation in the kynurenine pathway aggravates atherosclerotic disease in humans. *J Intern Med*, 289, 1, 53-68.
- Bellmaine S, Schnellbaecher A, Zimmer A, 2020. Reactivity and degradation products of tryptophan in solution and proteins. *Free Radical Biology and Medicine*, 160, 696-718.
- Berg J, Tymoczko J, Stryer L, Stryer L, 2002. *Biochemistry*, WH Freeman. New York.
- Bilgic A, Abuşoğlu S, Sadıç Çelikkol Ç, Oflaz MB, Akça ÖF, Sivrikaya A, Baysal T, Ünlü A, 2022. Altered kynurenine pathway metabolite levels in toddlers and preschool children with autism spectrum disorder. *International Journal of Neuroscience*, 132, 8, 826-34.
- Boadle-Biber MC, 1993. Regulation of serotonin synthesis. *Progress in biophysics and molecular biology*, 60, 1, 1-15.
- Boros FA, Maszlag-Török R, Szűcs M, Annus Á, Klivényi P, Vécsei L, 2021. Relationships of Ischemic Stroke Occurrence and Outcome with Gene Variants Encoding Enzymes of Tryptophan Metabolism. *Biomedicines*, 9, 10, 1441.
- Botting NP, 1995. Chemistry and neurochemistry of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. *Chemical Society Reviews*, 24, 6, 401-12.
- Brouns R, De Deyn P, 2009. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clinical neurology and neurosurgery*, 111, 6, 483-95.
- Cai Z, Qiao P-F, Wan C-Q, Cai M, Zhou N-K, Li Q, 2018. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63, 4, 1223-34.

- Carkaci-Salli N, Flanagan JM, Martz MK, Salli U, Walther DJ, Bader M, Vrana KE, 2006. Functional domains of human tryptophan hydroxylase 2 (hTPH2). *Journal of Biological Chemistry*, 281, 38, 28105-12.
- Castellano-Gonzalez G, Jacobs KR, Don E, Cole NJ, Adams S, Lim CK, Lovejoy DB, Guillemin GJ, 2019. Kynurenine 3-monooxygenase activity in human primary neurons and effect on cellular bioenergetics identifies new neurotoxic mechanisms. *Neurotoxicity Research*, 35, 530-41.
- Chen Y, Guillemin GJ, 2009. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. *International journal of tryptophan research*, 2, IJTR. S2097.
- Chen Y, Zhang J, Yang Y, Xiang K, Li H, Sun D, Chen L, 2022. Kynurenine-3-monooxygenase (KMO): From its biological functions to therapeutic effect in diseases progression. *Journal of Cellular Physiology*, 237, 12, 4339-55.
- Cogo A, Mangin G, Maïer B, Callebert J, Mazighi M, Chabriat H, Launay J-M, Huberfeld G, Kubis N, 2021. Increased serum QUIN/KYNA is a reliable biomarker of post-stroke cognitive decline. *Molecular Neurodegeneration*, 16, 1-20.
- Colín-González AL, Maldonado PD, Santamaría A, 2013. 3-Hydroxykynurenine: an intriguing molecule exerting dual actions in the central nervous system. *Neurotoxicology*, 34, 189-204.
- Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S, 2020. Tryptophan in health and disease. *Advances in clinical chemistry*, 95, 165-218.
- Connor TJ, Starr N, O'Sullivan JB, Harkin A, 2008. Induction of indolamine 2, 3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: a role for IFN- γ ? *Neuroscience letters*, 441, 1, 29-34.
- Cuartero MI, Ballesteros I, de la Parra J, Harkin AL, Abautret-Daly A, Sherwin E, Fernández-Salguero P, Corbí ÁL, Lizasoain I, Moro MA, 2014. L-kynurenine/aryl hydrocarbon receptor pathway mediates brain damage after experimental stroke. *Circulation*, 130, 23, 2040-51.
- Curto M, Lionetto L, Negro A, Capi M, Perugino F, Fazio F, Giamberardino MA, Simmaco M, Nicoletti F, Martelletti P, 2016. Altered serum levels of kynurenine metabolites in patients affected by cluster headache. *The Journal of Headache and Pain*, 17, 1, 1-6.
- D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, Bolner A, Aguggia M, Saracco MG, Galloni E, De Riva V, D'Arrigo A, Colavito D, 2014. Tryptamine levels are low in plasma of chronic migraine and chronic tension-type headache. *Neurological Sciences*, 35, 1941-5.
- Darlington L, Mackay G, Forrest C, Stoy N, George C, Stone T, 2007. Altered kynurenine metabolism correlates with infarct volume in stroke. *European Journal of Neuroscience*, 26, 8, 2211-21.
- Davidson M, Rashidi N, Nurgali K, Apostolopoulos V, 2022. The role of tryptophan metabolites in neuropsychiatric disorders. *International journal of molecular sciences*, 23, 17, 9968.
- del Zoppo GJ, Mabuchi T, 2003. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23, 8, 879-94.
- Diabetes NIO, Digestive, Diseases K, 2012. *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury*, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, p.
- Dimitrijevic OB, Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV, 2006. Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26, 6, 797-810.
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA, 1999. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*, 22, 9, 391-7.
- Donangelo CM, King JC, 2012. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients*, 4, 7, 782-98.
- Doolin K, Allers KA, Pleiner S, Liesener A, Farrell C, Tozzi L, O'Hanlon E, Roddy D, Frodl T, Harkin A, 2018. Altered tryptophan catabolite concentrations in major depressive disorder

- and associated changes in hippocampal subfield volumes. *Psychoneuroendocrinology*, 95, 8-17.
- Durukan A, Tatlisumak T, 2007. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87, 1, 179-97.
- Dziedzic T, 2015. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert review of neurotherapeutics*, 15, 5, 523-31.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, 2009. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: the American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40, 6, 2276-93.
- Emerich DF, Dean III RL, Bartus RT, 2002. The role of leukocytes following cerebral ischemia: pathogenic variable or bystander reaction to emerging infarct? *Experimental neurology*, 173, 1, 168-81.
- Eryavuz Onmaz D, Tezcan D, Abusoglu S, Sivrikaya A, Kuzu M, Yerlikaya FH, Yilmaz S, Unlu A, 2022. Elevated serum levels of kynurenine pathway metabolites in patients with Behçet disease. *Amino Acids*, 54, 6, 877-87.
- Friedman M, 2018. Analysis, nutrition, and health benefits of tryptophan. *International Journal of Tryptophan Research*, 11, 1178646918802282.
- Gabbe BJ, Cameron PA, Finch CF, 2003. The status of the Glasgow coma scale. *Emergency medicine*, 15, 4, 353-60.
- Gál EM, Sherman AD, 1980. l-Kynurenine Its synthesis and possible regulatory function in brain. *Neurochemical research*, 5, 223-39.
- Gao K, Mu C-l, Farzi A, Zhu W-y, 2020. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. *Advances in Nutrition*, 11, 3, 709-23.
- Gidday JM, Gasche YG, Copin J-C, Shah AR, Perez RS, Shapiro SD, Chan PH, Park TS, 2005. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 289, 2, H558-H68.
- Gigler G, Szénási G, Simó A, Lévy G, Hársing Jr LG, Sas K, Vécsei L, Toldi J, 2007. Neuroprotective effect of L-kynurenine sulfate administered before focal cerebral ischemia in mice and global cerebral ischemia in gerbils. *European journal of pharmacology*, 564, 1-3, 116-22.
- Godin-Ethier J, Hanafi L-A, Piccirillo CA, Lapointe R, 2011. Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives. *Clinical cancer research*, 17, 22, 6985-91.
- Gong X, Chang R, Zou J, Tan S, Huang Z, 2023. The role and mechanism of tryptophan–kynurenine metabolic pathway in depression. *Reviews in the Neurosciences*, 34, 3, 313-24.
- Grant R, Coggan S, Smythe GA, 2009. The physiological action of picolinic acid in the human brain. *International journal of tryptophan research*, 2, IJTR. S2469.
- Grishanova AY, Perepechaeva ML, 2024. Kynurenic Acid/AhR Signaling at the Junction of Inflammation and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, 13, 6933.
- Guillemin GJ, 2012. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *The FEBS journal*, 279, 8, 1356-65.

- Gulaj E, Pawlak K, Bien B, Pawlak D, 2010. Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients. *Adv Med Sci*, 55, 2, 204-11.
- Hajsl M, Hlavackova A, Broulikova K, Sramek M, Maly M, Dyr JE, Suttar J, 2020. Tryptophan Metabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients with Neurovascular Disease. *Metabolites*, 10, 5.
- Hallenbeck JM, 2002. The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nature medicine*, 8, 12, 1363-8.
- Hamon M, Glowinski J, 1974. Regulation of serotonin synthesis. *Life Sciences*, 15, 9, 1533-48.
- Hardingham GE, Bading H, 2003. The Yin and Yang of NMDA receptor signalling. *Trends in neurosciences*, 26, 2, 81-9.
- Hartings JA, Rolli ML, Lu X-CM, Tortella FC, 2003. Delayed secondary phase of peri-infarct depolarizations after focal cerebral ischemia: relation to infarct growth and neuroprotection. *Journal of Neuroscience*, 23, 37, 11602-10.
- HEYES MP, Saito K, Crowley J, Davis L, Demitrack M, Der M, Dilling L, Elia J, Kruesi M, Lackner A, 1992. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*, 115, 5, 1249-73.
- Hoseini SM, Pérez-Jiménez A, Costas B, Azeredo R, Gesto M, 2019. Physiological roles of tryptophan in teleosts: current knowledge and perspectives for future studies. *Reviews in Aquaculture*, 11, 1, 3-24.
- Hossmann K-A, 2012. The two pathophysiology of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32, 7, 1310-6.
- Hsu L, Kalucy RS, Crisp A, Koval J, Chen C, Carruthers M, Zilkha K, 1977. Early morning migraine: nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose, and free fatty acids and sleep encephalographs. *The Lancet*, 309, 8009, 447-51.
- Hu L-J, Li X-F, Hu J-Q, Ni X-J, Lu H-Y, Wang J-J, Huang X-N, Lin C-X, Shang D-W, Wen Y-G, 2017. A simple HPLC-MS/MS method for determination of tryptophan, kynurenine and kynurenic acid in human serum and its potential for monitoring antidepressant therapy. *Journal of Analytical Toxicology*, 41, 1, 37-44.
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW, 2013. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annual review of physiology*, 75, 1, 503-33.
- Huang Y, Zhao M, Chen X, Zhang R, Le A, Hong M, Zhang Y, Jia L, Zang W, Jiang C, 2023. Tryptophan metabolism in central nervous system diseases: pathophysiology and potential therapeutic strategies. *Aging and Disease*, 14, 3, 858.
- Hughes TD, Güner OF, Iradukunda EC, Phillips RS, Bowen JP, 2022. The kynurenine pathway and kynurenine 3-monooxygenase inhibitors. *Molecules*, 27, 1, 273.
- Iadecola C, Anrather J, 2011. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature medicine*, 17, 7, 796-808.
- Isabel Cuartero M, de la Parra J, Garcia-Culebras A, Ballesteros I, Lizasoain I, 2016. The kynurenine pathway in the acute and chronic phases of cerebral ischemia. *Current pharmaceutical design*, 22, 8, 1060-73.
- Isık SMT, Onmaz DE, Ekmekci AH, Ozturk S, Unlu A, Abusoglu S, 2023. Relationship of tryptophan metabolites with the type and severity of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 77, 104898.
- Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, Bruno A, Connors J, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan Jr PW, Qureshi AI, Rosenfield K, 2013. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 3, 870-947.
- Jeong JH, Kim HJ, Lee TJ, Kim MK, Park ES, Choi BS, 2004. Epigallocatechin 3-gallate attenuates neuronal damage induced by 3-hydroxykynurenine. *Toxicology*, 195, 1, 53-60.

- Kałużna-Czaplińska J, Gątarek P, Chirumbolo S, Chartrand MS, Bjørklund G, 2019. How important is tryptophan in human health? Critical reviews in food science and nutrition, 59, 1, 72-88.
- Kawano T, Anrather J, Zhou P, Park L, Wang G, Frys KA, Kunz A, Cho S, Orio M, Iadecola C, 2006. Prostaglandin E2 EP1 receptors: downstream effectors of COX-2 neurotoxicity. Nature medicine, 12, 2, 225-9.
- Keep RF, Hua Y, Xi G, 2012. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. The Lancet Neurology, 11, 8, 720-31.
- Kolaczowska E, Kubes P, 2013. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nature reviews immunology, 13, 3, 159-75.
- Kwah LK, Diong J, 2014. National institutes of health stroke scale (NIHSS). Journal of physiotherapy.
- Lau A, Tymianski M, 2010. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 460, 525-42.
- Le Floc'h N, Otten W, Merlot E, 2011. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. Amino acids, 41, 1195-205.
- Lee RH, Lee MH, Wu CY, e Silva AC, Possoit HE, Hsieh T-H, Minagar A, Lin HW, 2018. Cerebral ischemia and neuroregeneration. Neural regeneration research, 13, 3, 373.
- Linderholm KR, Skogh E, Olsson SK, Dahl M-L, Holtze M, Engberg G, Samuelsson M, Erhardt S, 2012. Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 38, 3, 426-32.
- Lipton P, 1999. Ischemic cell death in brain neurons. Physiological reviews, 79, 4, 1431-568.
- Liu S, Levine SR, Winn HR, 2010. Targeting ischemic penumbra: part I-from pathophysiology to therapeutic strategy. Journal of experimental stroke & translational medicine, 3, 1, 47.
- Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA, 2003. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nature reviews neuroscience, 4, 5, 399-414.
- Lu Y, Shao M, Wu T, 2020. Kynurenine-3-monooxygenase: A new direction for the treatment in different diseases. Food Science & Nutrition, 8, 2, 711-9.
- Lucci P, Saurina J, Núñez O, 2017. Trends in LC-MS and LC-HRMS analysis and characterization of polyphenols in food. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 88, 1-24.
- Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñiz P, Pineda B, Pedraza-Chaverri J, Ríos C, Pérez-de la Cruz V, 2013. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets. Oxidative medicine and cellular longevity, 2013.
- Lund C, Dalgas U, Grønberg TK, Andersen H, Severinsen K, Riemenschneider M, Overgaard K, 2018. Balance and walking performance are improved after resistance and aerobic training in persons with chronic stroke. Disability and rehabilitation, 40, 20, 2408-15.
- Mackenzie GG, Oteiza PI, 2007. Zinc and the cytoskeleton in the neuronal modulation of transcription factor NFAT. Journal of cellular physiology, 210, 1, 246-56.
- Maddison DC, Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. Seminars in cell & developmental biology, 134-41.
- Manners J, Steinberg A, Shutter L, 2017. Early management of acute cerebrovascular accident. Current Opinion in Critical Care, 23, 6, 556-60.
- Meguid MM, Fetisov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F, 2000. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. Nutrition, 16, 10, 843-57.
- Mehta R, Chinthapalli K, 2019. Glasgow coma scale explained. BMJ, 365.
- Meier TB, Savitz J, 2022. The kynurenine pathway in traumatic brain injury: Implications for psychiatric outcomes. Biological psychiatry, 91, 5, 449-58.
- Mellor AL, Lemos H, Huang L, 2017. Indoleamine 2, 3-dioxygenase and tolerance: where are we now? Frontiers in immunology, 8, 1360.

- Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A, 2004. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metabolic brain disease*, 19, 3, 151-67.
- Mithaiwala MN, Santana-Coelho D, Porter GA, O'connor JC, 2021. Neuroinflammation and the kynurenine pathway in CNS disease: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cells*, 10, 6, 1548.
- Mo X, Pi L, Yang J, Xiang Z, Tang A, 2014. Serum indoleamine 2, 3-dioxygenase and kynurenine aminotransferase enzyme activity in patients with ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21, 3, 482-6.
- Modoux M, Rolhion N, Mani S, Sokol H, 2021. Tryptophan metabolism as a pharmacological target. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42, 1, 60-73.
- Mokkawes T, Lim ZQ, de Visser SP, 2022. Mechanism of Melatonin Metabolism by CYP1A1: What Determines the Bifurcation Pathways of Hydroxylation versus Deformylation? *The Journal of Physical Chemistry B*, 126, 46, 9591-606.
- Monaco F, Fumero S, Mondino A, Mutani R, 1979. Plasma and cerebrospinal fluid tryptophan in multiple sclerosis and degenerative diseases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 42, 7, 640.
- Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C, 2010. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 67, 2, 181-98.
- Mracsko E, Liesz A, Karcher S, Zorn M, Bari F, Veltkamp R, 2014. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic–pituitary–adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke. *Brain, behavior, and immunity*, 41, 200-9.
- 3-Hydroxyanthranilic acid, 2023. PubChem, Erişim tarihi April 2, 2023. Erişim adresi, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3-Hydroxyanthranilic-acid>.
- Anthranilic acid, 2023. PubChem, Erişim tarihi April 2, 2023. Erişim adresi, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Anthranilic-acid>.
- Kynurenic acid, 2023. PubChem, Erişim tarihi 02.04.2023. Erişim adresi, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Kynurenic-acid>.
- Melatonin, 2023. PubChem, Erişim tarihi 15.05.2023. Erişim adresi, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin>.
- Picolinic acid, 2023. PubChem, Erişim tarihi April 2, 2023. Erişim adresi, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Picolinic-acid>.
- Serotonin, 2023. PubChem, Erişim tarihi 15.05.2023. Erişim adresi, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>.
- Tryptophan, 2023. PubChem, Erişim tarihi 02.04.2023. Erişim adresi, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6305>.
- Neher JJ, Cunningham C, 2019. Priming microglia for innate immune memory in the brain. *Trends in immunology*, 40, 4, 358-74.
- Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM, 2008. *Lehninger principles of biochemistry*, Macmillan, p.
- Nikolaus S, Schulte B, Al-Massad N, Thieme F, Schulte DM, Bethge J, Rehman A, Tran F, Aden K, Häsler R, Moll N, Schütze G, Schwarz MJ, Waetzig GH, Rosenstiel P, Krawczak M, Szymczak S, Schreiber S, 2017. Increased Tryptophan Metabolism Is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 153, 6, 1504-16.e2.
- Nikonenko I, Nikonenko A, Mendez P, Michurina TV, Enikolopov G, Muller D, 2013. Nitric oxide mediates local activity-dependent excitatory synapse development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 44, E4142-E51.
- Olatunji D, Geelen D, Verstraeten I, 2017. Control of endogenous auxin levels in plant root development. *International journal of molecular sciences*, 18, 12, 2587.
- Onmaz DE, Sivrikaya A, Isik K, Abusoglu S, Gezer IA, Yerlikaya FH, Abusoglu G, Unlu A, Tezcan D, 2021. Altered kynurenine pathway metabolism in patients with ankylosing spondylitis. *International Immunopharmacology*, 99, 108018.

- Onmaz DE, Tezcan D, Abusoglu S, Sak F, Yerlikaya FH, Yilmaz S, Abusoglu G, Korez MK, Unlu A, 2023. Impaired kynurenine metabolism in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical Biochemistry*, 114, 1-10.
- ONMAZ DE, Tezcan D, Sivrikaya A, Abusoglu S, Kuzu M, Yerlikaya FH, Yilmaz S, Unlu A, 2021. Elevated serum levels of kynurenine pathway metabolites in Behçet's patients.
- Ormstad H, Simonsen CS, Broch L, Maes M, Anderson G, Celius EG, 2020. Chronic fatigue and depression due to multiple sclerosis: Immune-inflammatory pathways, tryptophan catabolites and the gut-brain axis as possible shared pathways. *Multiple sclerosis and related disorders*, 46, 102533.
- Ormstad H, Verkerk R, Aass HCD, Amthor K-F, Sandvik L, 2013. Inflammation-induced catabolism of tryptophan and tyrosine in acute ischemic stroke. *Journal of Molecular Neuroscience*, 51, 893-902.
- Ortiz GA, Sacco RL, 2007. National institutes of health stroke scale (nihss). *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*, 1-9.
- Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN, 2011. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*, 8, 3, 319-29.
- Özdemir M, Abusoglu S, Baldane S, Kırac CO, Unlu A, Onmaz DE, Çelik M, Abusoglu G, 2023. Analyzing serum tryptophan metabolites in patients with gestational diabetes mellitus. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 31, 4, 251-62.
- Pawlowski T, Pawlak D, Inglot M, Zalewska M, Marciniak D, Bugajska J, Janocha-Litwin J, Malyszczak K, 2021. The role of anthranilic acid in the increase of depressive symptoms and major depressive disorder during treatment for hepatitis C with pegylated interferon- α 2a and oral ribavirin. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 46, 1, E166-E75.
- Peng J, Ghosh D, Zhang F, Yang L, Wu J, Pang J, Zhang L, Yin S, Jiang Y, 2022. Advancement of epigenetics in stroke. *Frontiers in Neuroscience*, 1776.
- Pérez-de la Cruz V, Amori L, Sathyaikumar KV, Wang XD, Notarangelo FM, Wu HQ, Schwarcz R, 2012. Enzymatic transamination of d-kynurenine generates kynurenic acid in rat and human brain. *Journal of neurochemistry*, 120, 6, 1026-35.
- Pisoschi AM, Pop A, 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.
- Platten M, Friedrich M, Wainwright DA, Panitz V, Opitz CA, 2021. Tryptophan metabolism in brain tumors—IDO and beyond. *Current opinion in immunology*, 70, 57-66.
- Platten M, Nollen EA, Röhrig UF, Fallarino F, Opitz CA, 2019. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nature reviews Drug discovery*, 18, 5, 379-401.
- Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Chakravarty MM, Remington G, Graff-Guerrero A, 2017. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 43, 4, 764-77.
- Polyzos KA, Ovchinnikova O, Berg M, Baumgartner R, Agardh H, Pirault J, Gisterå A, Assinger A, Laguna-Fernandez A, Bäck M, 2015. Inhibition of indoleamine 2, 3-dioxygenase promotes vascular inflammation and increases atherosclerosis in Apoe $^{-/-}$ mice. *Cardiovascular research*, 106, 2, 295-302.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, 2019. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50, 12, e344-e418.
- Ramírez Ortega D, Ugalde Muñiz PE, Blanco Ayala T, Vázquez Cervantes GI, Lugo Huitrón R, Pineda B, González Esquivel DF, Pérez de la Cruz G, Pedraza Chaverrí J, Sánchez Chapul

- L, 2022. On the antioxidant properties of L-kynurenine: An efficient ROS scavenger and enhancer of rat brain antioxidant defense. *Antioxidants*, 11, 1, 31.
- Ren C, Liu J, Zhou J, Liang H, Wang Y, Sun Y, Ma B, Yin Y, 2018. Low levels of serum serotonin and amino acids identified in migraine patients. *Biochemical and biophysical research communications*, 496, 2, 267-73.
- Roberts KM, Fitzpatrick PF, 2013. Mechanisms of tryptophan and tyrosine hydroxylase. *IUBMB life*, 65, 4, 350-7.
- Rosa MI, Reis MFd, Simon C, Dondossola E, Alexandre MC, Colonetti T, Meller FO, 2017. IgM ELISA for leptospirosis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ciencia & saude coletiva*, 22, 4001-12.
- Rosenberg GA, 2009. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*, 8, 2, 205-16.
- Rosenberg GA, 2012. Neurological diseases in relation to the blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32, 7, 1139-51.
- Rothhammer V, Quintana FJ, 2019. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 19, 3, 184-97.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 7, 2064-89.
- Sadok I, Gamian A, Staniszewska MM, 2017. Chromatographic analysis of tryptophan metabolites. *Journal of separation science*, 40, 15, 3020-45.
- Sağlam E, Bilgiç A, Abuşoğlu S, Ünlü A, Sivrikaya A, 2021. The role of tryptophan metabolic pathway in children with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Psychiatry Research*, 298, 113770.
- Sainio E-L, Pulkki K, Young S, 1996. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino acids*, 10, 21-47.
- Sarvari S, Moakedi F, Hone E, Simpkins JW, Ren X, 2020. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metabolic brain disease*, 35, 6, 851-68.
- Scharfman H, Goodman J, Schwarcz R, 2000. Electrophysiological effects of exogenous and endogenous kynurenic acid in the rat brain: studies in vivo and in vitro. *Amino Acids*, 19, 283-97.
- Schutz G, Chow E, Feigelson P, 1972. Regulatory properties of hepatic tryptophan oxygenase. *Journal of Biological Chemistry*, 247, 17, 5333-7.
- Schwab JM, Schluesener HJ, 2003. Cyclooxygenases and central nervous system inflammation: conceptual neglect of cyclooxygenase 1. *Archives of neurology*, 60, 4, 630-2.
- Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu H-Q, 2012. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 7, 465-77.
- Schwarcz R, Pellicciari R, 2002. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 1, 1-10.
- Sharma S, Sharma J, 2012. Regulation of Appetite: Role of Serotonin and Hypothalamus. *Iranian journal of pharmacology & therapeutics*, 11, 2.
- Sheng L, Luo Q, Chen L, 2022. Amino acid solute carrier transporters in inflammation and autoimmunity. *Drug Metabolism and Disposition*, 50, 9, 1228-37.
- Simard JM, Chen M, Tarasov KV, Bhatta S, Ivanova S, Melnitchenko L, Tsymbalyuk N, West GA, Gerzanich V, 2006. Newly expressed SUR1-regulated NCCa-ATP channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nature medicine*, 12, 4, 433-40.

- Song P, Ramprasath T, Wang H, Zou M-H, 2017. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74, 2899-916.
- Stamatovic SM, Keep RF, Kunkel SL, Andjelkovic AV, 2003. Potential role of MCP-1 in endothelial cell tight junction opening': signaling via Rho and Rho kinase. *Journal of cell science*, 116, 22, 4615-28.
- Stutzmann GE, Mattson MP, 2011. Endoplasmic reticulum Ca²⁺ handling in excitable cells in health and disease. *Pharmacological reviews*, 63, 3, 700-27.
- Swami T, Weber HC, 2018. Updates on the biology of serotonin and tryptophan hydroxylase. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 25, 1, 12-21.
- Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A, 1995. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke*, 26, 8, 1393-8.
- Teunis CJ, Stroes ESG, Boekholdt SM, Wareham NJ, Murphy AJ, Nieuwdorp M, Hazen SL, Hanssen NMJ, 2023. Tryptophan metabolites and incident cardiovascular disease: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis*, 387, 117344.
- Thomas SR, Terentis AC, Cai H, Takikawa O, Levina A, Lay PA, Freewan M, Stocker R, 2007. Post-translational regulation of human indoleamine 2, 3-dioxygenase activity by nitric oxide. *Journal of Biological Chemistry*, 282, 33, 23778-87.
- Trikha P, Lee DA, 2020. The role of AhR in transcriptional regulation of immune cell development and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1873, 1, 188335.
- Turski WA, Nakamura M, Todd WP, Carpenter BK, Whetsell Jr WO, Schwarcz R, 1988. Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain research*, 454, 1-2, 164-9.
- Vidushi Y, Meenakshi B, Bharkatiya M, 2017. A review on HPLC method development and validation. *Res J Life Sci, Bioinform, Pharm Chem Sci*, 2, 6, 178.
- Vila N, Castillo J, Dávalos A, Esteve A, Planas AM, Chamorro Á, 2003. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke*, 34, 3, 671-5.
- Wang J, Tsirka SE, 2005. Contribution of extracellular proteolysis and microglia to intracerebral hemorrhage. *Neurocritical care*, 3, 77-85.
- Wang X-D, Notarangelo FM, Wang J-Z, Schwarcz R, 2012. Kynurenic acid and 3-hydroxykynurenine production from D-kynurenine in mice. *Brain research*, 1455, 1-9.
- Wang Y, Liu H, McKenzie G, Witting PK, Stasch J-P, Hahn M, Changsirivathanathamrong D, Wu BJ, Ball HJ, Thomas SR, 2010. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nature medicine*, 16, 3, 279-85.
- Wu L, Xiong X, Wu X, Ye Y, Jian Z, Zhi Z, Gu L, 2020. Targeting oxidative stress and inflammation to prevent ischemia-reperfusion injury. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 28.
- Yang Y, Rosenberg GA, 2011. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*, 42, 11, 3323-8.
- Zádori D, Klivényi P, Vámos E, Fülöp F, Toldi J, Vécsei L, 2009. Kynurenines in chronic neurodegenerative disorders: future therapeutic strategies. *Journal of neural transmission*, 116, 1403-9.
- Zhang L, Ovchinnikova O, Jönsson A, Lundberg AM, Berg M, Hansson GK, Ketelhuth DF, 2012. The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid lowers plasma lipids and decreases atherosclerosis in hypercholesterolaemic mice. *European heart journal*, 33, 16, 2025-34.
- Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y, 2022. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment. *International Journal of Molecular Medicine*, 49, 2, 1-9.

- Zhao Z, Ong LK, Johnson S, Nilsson M, Walker FR, 2017. Chronic stress induced disruption of the peri-infarct neurovascular unit following experimentally induced photothrombotic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37, 12, 3709-24.
- Zwilling D, Huang S-Y, Sathyaikumar KV, Notarangelo FM, Guidetti P, Wu H-Q, Lee J, Truong J, Andrews-Zwilling Y, Hsieh EW, 2011. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. *Cell*, 145, 6, 863-74.



7. EKLER

EK-A: Etik Kurul kararı



8. TURNİTİN RAPORU

AKUT SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİREN HASTALARDA
SERUM TRİPTOFAN MİTABOLİT DÜZEYLERİNİN KLİNİK
ÖNEMİ AKUT SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİREN
HASTALARDA SERUM TRİPTOFAN MİTABOLİT DÜZEYLERİNİN
KLİNİK ÖNEMİ

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	292 words — 2%
2	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet	108 words — 1%
3	motto.tc Internet	102 words — 1%
4	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 Internet	90 words — < 1%
5	dergipark.org.tr Internet	88 words — < 1%
6	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet	46 words — < 1%
7	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	43 words — < 1%
8	9lib.net Internet	38 words — < 1%

9. ÖZGEÇMİŞ

