T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSOMNİA HASTALARINDA SERUM TRİPTOFAN-KİNÜRENİN YOLAĞI METABOLİT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ZAHİDE SAKALLIOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF.DR. FATMA HÜMEYRA YERLİKAYA AYDEMİR

Konya- 2024

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSOMNİA HASTALARINDA SERUM TRİPTOFAN-KİNÜRENİN YOLAĞI METABOLİT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ZAHİDE SAKALLIOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF.DR. FATMA HÜMEYRA YERLİKAYA AYDEMİR

Konya- 2024

ÖNSÖZ

Tüm lisansüstü eğitimim boyunca, tez konumun belirlenmesi ve çalışmamın bütün aşamalarında kıymetli bilgi, deneyim, sabır ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, akademik bakış açımı her zaman genişleten, kendisinden her gün yeni bir bilgi öğrendiğim, çok değerli tez danışmanım, hocam Sayın Prof. Dr. Fatma Hümeyra Yerlikaya Aydemir'e en büyük teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamın her anında bilgisine başvurduğum, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Ünlü hocam başta olmak üzere bölümümüz hocalarından Prof. Dr. Hüsamettin Vatansev, Prof. Dr. Abdullah Sivrikaya, Prof. Dr. Bahadır Öztürk, Prof. Dr. Sedat Abuşoğlu, Prof. Dr. Esma Menevşe, Doç. Dr. Ramazan Kocabaş, Doç. Dr. Fikret Akyürek'e eğitim sürecimdeki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tecrübelerini ve bilgilerini her daim benimle paylaşan, sevgili Doç. Dr. Duygu Eryavuz Onmaz'a emeklerinden ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmamda hiçbir yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Laboratuvar ekibine ve özellikle Handan Çobanoğlu'na ve Muhammet Koyuncu'ya teşekkür ederim.

Her zaman her koşulda yanımda olan, hiçbir desteği esirgemeyen sevgili babam Mehmet Sakallıoğlu, sevgili annem Ayşe Sakallıoğlu, canım ablam Cansu Başcı, canım abim Burhan Sakallıoğlu ve çok sevgili canım yiğenlerime sonsuz teşekkür ederim.

Arkadaşlıklarını, sevgilerini, desteklerini ve tez çalışmam dahil her konudaki yardımlarını esirgemeyen Rabia Çoban, Esranur Turgut, Hande Suata, Nadire Akçay, Kübra Çelik ve diğer arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
SUMMARY ..... **vii**
1. GİRİŞ **1**
1.1.Uyku ve Uykunun Yapısı 1
1.1.1.N-REM Uykusu 2
1.1.2. REM Uykusu 3
1.2. Uykuyu Etkileyen Faktörler 3
1.2.1.Yaş 4
1.2.2.Cinsiyet 4
1.2.3. Psikolojik Faktörler 4
1.2.4. Kafein 5
1.2.5. Nikotin 5
1.3. Uyku Kalitesi 6
1.4. Uyku Bozuklukları 6
1.4.1. İnsomnia 8
1.5.TRİPTOFAN 12
1.5.1.Triptofan Hidroksilasyon Yolağı 13
1.5.4.Triptofan Oksidasyon Yolağı Metabolitleri 18
1.6.Uyku Bozukluğu ve Triptofan Metabolizması 18
2.GEREÇ VE YÖNTEM **20**
2.1. GEREÇ 20
2.1.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Oluşturulması 20
2.1.2. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler 21
2.1.3. Kullanılan Cihazlar 22
2.1.4. Kullanılan Ölçekler 22
2.2.Yöntem 24
2.3. İstatiksel Analiz 25
3.BULGULAR **26**
4.TARTIŞMA **31**
5.SONUÇ VE ÖNERİLER **39**
6.KAYNAKLAR **40**

7.EKLER **44**
EK-A Gönüllü Onam Formu 44
EK-B Etik Kurul Kararı 49
EK-C PUKİ Ölçeği 50
EK-D Uykusuzluk Şiddet İndeksi Ölçeği 51
8.TURNİTİN RAPORU **52**
9.ÖZGEÇMİŞ **53**

SİMGELER VE KISALTMALAR

REM: Hızlı göz hareketleri

N-REM: Hızlı göz hareketleri olmayan

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyografi

EOG: Elektro-okulografi

SWS: Yavaş göz hareketleri

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

ISI: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

TRP: Triptofan

KYN: Kinürenin

KYNA: Kinürenik asit

KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz

KAT: Kinürenin aminotransferaz

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

KUIN: Kinolinik asit

TPH: Triptofan hidroksilaz

KYNU: Kinüreninaz

QA: Ksantiürenik asit

AA: Antranilik asit

5- HT: Serotonin

3-HK: 3-Hidroksikinürenin

3-HAA: 3-Hidroksiantranilik asit

CRP: C-reaktif Protein

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İnsomnia Hastalarında Serum Triptofan-Kinürenin Yolağı Metabolit Düzeylerinin Araştırılması

Zahide Sakallıoğlu

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2023

Danışman
Prof. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR

Bu çalışmadaki amacımız insomnia hastalarının triptofan-kinürenin yolağı üzerindeki etkisini değerlendirmektir. İnsomnia hastalarında PUKİ ve ISI ölçekleri çalışmaya dahil edimiş ve triptofan-kinürenin metabolitleri arasındaki ilişki çalışma kapsamıda incelenmiştir.

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran 18-65 yaş aralığında insomnia tanısı almış olan 30 hasta ve sağlıklı 30 kontrol dahil edilmiştir. Katılımcıların serum örneklerinden triptofan, kinürein, kinürenik asit, 3-OH kinürenin, 3-OH antranilik asit ve kinolinik asit düzeylerinin analizi için rutin biyokimya laboratuvarımızda bulunan LC-MS/MS (tandem kütle spektrometresi) cihazında kurulu olan yöntemlerin linearite çalışması yapılarak yöntem verifikasyonu sağlanmış olup düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen veriler SPSS 21.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulduğumuz sonuçlara göre PUKİ ve ISI değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,001$). KYN ve KUIN hasta grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksekken (sırasıyla $p<0,001$ve $p<0,001$) TRP, KYNA ve 3-HK hasta grubu kontrol grubuna kıyasla düşük gözlemlenmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,002$). 3-HAA için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,464$). Çalışmamızda Spearman korelasyon analizi kullanmış olup yaş ve PUKİ ile yaş ve ISI arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PUKİ ve ISI arasında ise pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

İnsomnia hastalığında triptofan-kinürenin metabolitleri anlamlı düzeyde farklılık vardır. Elde ettiğimiz veriler, triptofan-kinürein yolağı metabolitlerinin hastalığın prognozunda biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. İnsomnia hastalığında rol alan moleküller ve biyokimyasal mekanizmaların anlaşılması, hastalık için yeni etkili ve güvenli tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kinürenin yolağı; Triptofan; İnsomnia; PUKİ; ISI

SUMMARY

T.C.

SELCUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation of Serum Tryptophan-Kynurenine Pathway Metabolite Levels in Insomnia Patients

Zahide Sakallıoğlu

Department of Medical Biochemistry

MASTER'S THESIS / KONYA-2023

Advisor

Prof. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR

Our aim in this study is to evaluate the capacity of insomnia patients on the tryptophan-kynurenine pathway. PSQI and ISI scale studies in insomnia patients were included and the relationship between tryptophan-kynurenine metabolites was separated within the scope of the study.

The study included 30 patients diagnosed with insomnia between the ages of 18-65 who applied to the Psychiatry outpatient clinic of Selçuk University Faculty of Medicine Hospital and 30 healthy controls. Method verification was provided by conducting a linearity study of the methods installed on the LC-MS/MS (tandem mass spectrometry) device in our routine biochemistry laboratory for the analysis of tryptophan, kynureine, kynurenic acid, 3-OH kynurenine, 3-OH anthranilic acid and quinolic acid levels in the serum samples of the participants. And their levels were measured. The data obtained was carried out using the SPSS 21.0 program.

According to the results of our study, PSQI and ISI values were found to be significantly higher in the patient group than in the control group ($p=0.001$ and $p=0.001$, respectively). While KYN and KUIN were statistically significantly higher in the patient group than in the control group ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively), TRP, KYNA and 3-HK were observed to be lower in the patient group compared to the control group ($p=0.001$, $p<0.001$ and $p=0.002$, respectively). No significant difference was found between the patient and control groups for 3-HAA ($p = 0.464$). In our study, Spearman correlation analysis was used and a negative correlation was found between age and PSQI and age and ISI. There is a positive correlation between PSQI and ISI.

There are significant differences in tryptophan-kynurenine metabolites in insomnia disease. The data we obtained suggest that tryptophan-kynurein pathway metabolites can be used as biomarkers in the prognosis of the disease. It is thought that understanding the molecules and biochemical mechanisms involved in insomnia will contribute to the development of new effective and safe treatments for the disease.

Key Words: Kynurenine pathway; Tryptophan; Insomnia; PSQI; ISI

1. GİRİŞ

1.1.Uyku ve Uykunun Yapısı

Uyku, uyanıklılık bilincinin açık olmadığı, geri dönüşümlü, çevresel uyaranlara karşı duyarlılığın azaldığı ve kısıtlı hareket halinin olduğu, tekrarlanabilir, herhangi bir uyaranla son bulabilecek bir durum olarak tanımlanmaktadır (Aroke ve ark 2023). İnsan ortalama hayatının üçte birini uykuda geçirir. Yetişkin bir bireyin ortalama uyku süresi 8 saattir (Yasugaki ve ark 2023). Genel olarak uyku, bedenin dinlendirilmesi ve ertesi güne hazırlanması işlevlerinin yanı sıra; metabolizmada enerjinin dengeli kullanımı, hücre yenilenmesi, organizmaların onarımı, büyüme, öğrenilen bilgilerin kalıcı hafızaya işlenmesi gibi görevleri bulunur. Vücudun ortaya çıkardığı yorgunluk, uykunun gerekliliğinin göstergesi olduğu için vücutta koruyucu bir mekanizma olarak adlandırılmaktadır (Abdulkadiroğlu ve ark 1997).

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) olarak iki ana evreden oluşmaktadır. Uyku evreleri, elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG) veya elektro-okulografi (EOG) gibi nörofizyolojik parametrelerle belirlenmektedir. NREM uykusu yavaş uyku olarak adlandırılırken, REM uykusu paradoksal uyku veya hızlı uyku olarak ifade edilir (Đbrahim Hakkı ve BĐDCAN 2007). NREM uykusu, kas atonisi ve homeoterminin kısmi kaybı ile ilişkilidir. REM uykusu sırasında kas atonisi ve uyanıklık benzeri EEG desenleri aynı anda meydana gelmekte ve bu yüzden de paradoksal uykudur (Yasugaki ve ark 2023).

Bu iki evre uykuda ortalama 90-110 dakika arasında ortalama 4-6 kez döngüsel olarak gerçekleşmektedir. Özellikle ilk iki döngüye yavaş dalga uykusu olarak adlandırılırken sonraki döngülerde bu süre giderek azalmaktadır. REM uykusu vücut sıcaklığının sirkadiyen ritmiyle ilişkili olarak gecenin son üçte birlik kısmında artış göstermektedir. Uykunun son döngülerinde REM uykusu ortalama bir saate kadar uzayabilir (Chokroverty ve Bhat 2017).

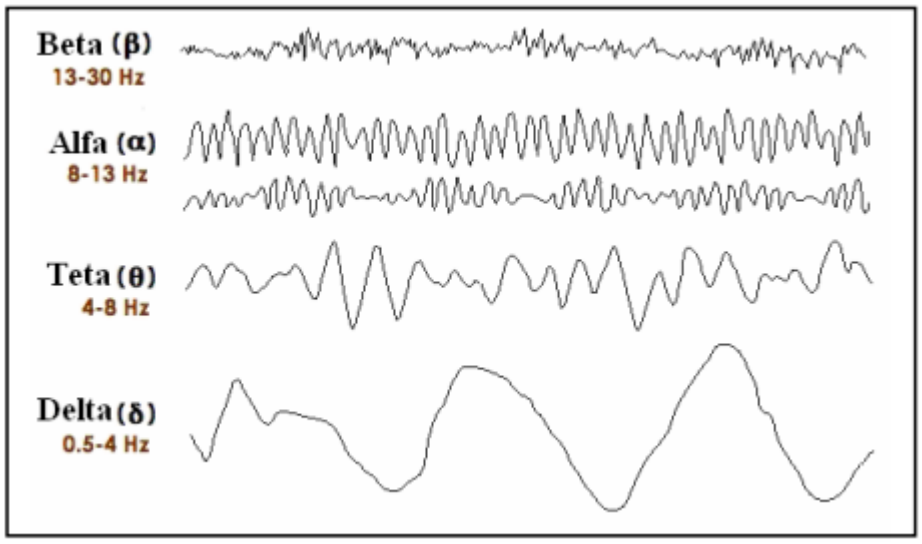
NREM uykusunun nöroanatomik substratları, hipotalamusun ventrolateral preoptik çekirdeğinde, REM uykusunun substratları ise ponsta bulunmaktadır. Uyku sırasında otonom ve somatik sinir sistemlerindeki fonksiyonel değişiklikler sonucunda

tüm vücut sistem ve organlarında çok sayıda önemli fizyolojik değişiklik meydana gelir (Chokroverty 2010).

1.1.1.N-REM Uykusu

Sağlıklı yetişkin bir bireyde toplam uyku süresinin %75-80'ini kapsamaktadır. N-REM, EEG parametrelerine göre Evre 1 (N1), Evre 2 (N2) ve Evre 3 (N3) olarak üç evreye ayrılır. Uyku-uyanıklığın sirkadiyen ritmi, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde bulunan ana saat tarafından kontrol edilmektedir (Carskadon ve Dement 2011).

N1, uyku süresinin %3-8'ini oluşturur ve yaklaşık 10-12 dk sürer. Dış uyaranlara karşı bu evrede uyarılma eşiği azdır. Normalde uyanıkken gözler kapalı halde EEG alfa dalgaları 8-13 Hz aralığında iken düşük teta ve delta dalgaları ile birliktelik gösterir ve bu evrenin sonuna doğru verteks sharp transientlerle bulunur. EOG'da gözlerin yavaş göz hareketleri (SWS) görülmesi ile karakterizedir (Şekil 1.1) EEG ise polisomnografide 3-7 Hz aktivite göstermektedir (Đbrahim Hakkı ve BĐDCAN 2007, Carskadon ve Dement 2011).



Şekil 1.1. Beyin Dalgaları

N2, gece uykusunun %40-55'ini oluşturmaktadır ve ortalama 30-60 dk sürer. Uyarılma üretmek için daha yoğun uyaranlar gerekir. Başlangıcında EEG'de verteks sharp transientler ile karışan K kompleksleri ve uyku iğcikleri görülür. Teta dalgaları ve yavaş dalgalar görülmekle birlikte her 30 saniyelik epokta %20'den az bulunur

(Chokroverty ve Bhat 2017). Düşük EMG aktivitesi gözlenir, düşük kas tonusu görülür ve SWS genellikle kaybolur. N2'de temel EEG aktivitesi teta dalgasıdır kaybolur (Đbrahim Hakkı ve BĐDCAN 2007).

N3, gece uyku süresinin %15-23'ünü oluşturmaktadır. Derin uyku veya delta uykusu olarak adlandırılır. N3 evresinde yavaş dalga uykusu görülür. Uyarılma eşiği, N1 ve N2'ye oranla daha fazladır. N3'ün sonuna doğru polisomnografide beden hareketleri artefakt olarak kaydedilir (Carskadon ve Dement 2011). EEG'de her 30 saniyede delta dalga boyu %20-50 oranında görülmektedir (Đbrahim Hakkı ve BĐDCAN 2007).

1.1.2. REM Uykusu

REM uykusu bebeklerde 60 dk, yetişkinlerde 90 dk aralıklarla NREM uykusu ile değişiklik göstermektedir. Toplam gece uykusunun %20-25'inde görülür. REM uykusu anında uyarılma eşiği değişkenlik gösterir. REM uykusu esnasında EEG N1 ile benzerlik gösterir fakat REM uykusu sırasında arada teta ve delta arasında ‘’testere dişi’’ olarak adlandırılan dalgalar görülür. REM evresi iki başlığa ayrılır; tonik REM ve fazik REM. Tonik aşamada EEG'de senkronizasyonun bozulması ile okülomotor ve diyafram kasları hariç büyük diğer kas gruplarında kas atonisi veya kas hipotonisi görülür. Çok düşük düzeyde, baskılanmış refleksler vardır. Fazik REM'de ise hızlı göz hareketleri ile karakterizedir. Artmış beyin aktivitesi, kalp atım hızın artışı ve solunum aktivitesinde düzensizlik fazik REM uykusu esnasında görülebilir. İlk REM uykusundan birkaç dakika sonra N2 uykusu başlar (Carskadon ve Dement 2011, Chokroverty ve Bhat 2017).

1.2. Uykuyu Etkileyen Faktörler

Uyku bozukluklarını yaş, cinsiyet, fiziksel ve kronik hastalık, duygu durum bozuklukları, çevresel etkenler, eğitim düzeyi, sosyo-ekonomik durum, sosyokültürel etkenler gibi birçok etkileyen faktör vardır (Chokroverty 2010).

Uyku alışkanlıkları ve davranışları gibi bireysel davranışsal faktörler, genellikle bireysel uyku sağlığının temel belirleyicileri olarak hedef alınmaktadır. Sağlıklı uyku davranışlarına yönelik standart öneriler arasında hafta boyunca düzenli yatma ve uyanma saatlerinin korunması; kafein, alkol ve diğer maddelerin azaltılması;

karanlık, serin ve sessiz bir uyku alanı oluşturulması; yatmadan bir saat önce dijital cihazdan gelen ışığa maruz kalmamak; ve uyku için yeterli zamanın sağlanması temel belirleyicidir (Hale ve ark 2020).

1.2.1.Yaş

Uyku ile ilişkili birçok parametre yaşlanma ile daha kötüleşmektedir. Ohayon ve arkadaşları tarafından yapılan 40 yılı aşkın süreyi kapsayan meta-analizde yaşam boyu polisomnografik uyku özelliği inceledi. Bu analiz ile toplam uyku süresi, uyku etkinliği, yavaş dalga uykusu, REM uykusu, melatonin salınımı yaşlanma ile azaldığı gözlemlenmiştir. Uyku latansı, uyku başladıktan sonra uyanma, NREM N1 ve N2'de ise artış sağladığı bulunmuştur (Grandner 2022). Yaşlanma ile birlikte melatonin salgılanma zamanındaki değişiklik ve gece boyunca daha düşük seviyede salgılanması uyku bozukluğu şiddetinin artmasında rolü olabileceği düşünülmektedir (Zisapel 2007).

Uykunun kalitesi birçok yaş faktöründen etkilenmektedir. Örneğin yetişkin ve yaşlı grubunda 60 dakikalık uyku latansı uyku kalitesini kötü etkilemezken; diğerlerinde 45 dk ve üzeri olan uyku latansı uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir. Ayrıca yaşlı ve yetişkin grupta iki ve daha az uyanma; diğer grupta bir veya daha az uyanma uyku kalitesinin iyi olduğunu gösterir (Ohayon ve ark 2017).

1.2.2.Cinsiyet

Kadınlarda gebelik, menstruasyon, menopoz gibi hormonal değişiklikler sebebiyle adölasan dönemden menopoz sürecine kadar yaşamlarının farklı zamanlarında çeşitli uyku bozuklukları bakımından daha fazla risk altındadırlar. Artmış hormonal dönemlerde uykunun kalitesi düşerek insomnia, huzursuz bacak sendromu gibi birçok uyku bozuluğuna yaklanma riskleri artar. Bu sebepten uyku bozuklukları ve gündüz yorgunluğu kadınlarda daha fazla görülmektedir (Pengo ve ark 2018).

1.2.3. Psikolojik Faktörler

Uyku bozuklukları, psikolojik bozuklukların hem septomu hemde nedeni olarak görülür. Örneğin, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk, tramva sonrası stres gibi tanı almış bireylerde uyku bozuklukları görülmektedir. Ayrıca insomnianın

anksiyete, majör depresif bozukluk, psikotik atak, alkol kullanımı, uyuşturucu madde kullanımı ve intihar riskini arttırabilir (Altevogt ve Colten 2006).

Bireyler arası sosyal psikolojik ilişkiler uyku sağlığını etkileyebilmektedir. Sosyal ilişkilerin daha iyi olması; sağlıklı aile ilişkisi, eş ilişkişi, çalışma ortamı, yakın arkadaşlık ilişkisi ve diğer çevresel ilişkiler uyku kalitesi üzerinde belirleyici sayılır. Aşırı derecede ayrımcılığa uğrayan bireylerde uyku kalitesinde düşüş gözlemlenmiştir (Hale ve ark 2020).

Stres, fiziksel uyarılmayı ve fizyolojik uyarılmayı hızlandırabilmektedir ve bunların her ikiside uykuyu başlatmakta ve uykunun sürdülmesinde birçok soruna neden olmaktadır. İyi bir uyku kalitesi için stres kaynaklarının ortadan kaldırılması önemlidir. Ayrıca stresle ilişkili uyarılmaları azaltmak, uyku kalitesinde iyileşme sağlayabilir (Irish ve ark 2015).

1.2.4. Kafein

Kafein, dünyada en yaygın kullanılan psikoaktif maddedir ve uyarıcı özellikleri onu genel popülasyonda uykuyu teşvik etme çabaları için mantıklı bir hedef haline getirmektedir. Moleküler düzeyde kafeinin, uyarıcı ve uyku bozucu etkileri, bazal ön beyin ve hipotalamustaki adenosin reseptörlerinin blokajı ile sağlanır. Plazmada kafein seviyeleri, oral uygulamadan yaklaşık 30 dakika sonra pik yapar ve tek doz kafeinin yarı ömrü 3-7 saattir; ancak bu, duyarlılık, metabolizma ve birikimdeki bireysel farklılıklardan etkilenmektedir. Örneğin, kafeinin yarı ömrünün yaşla birlikte arttığı, dolayısıyla maddenin yaşlı yetişkinlerde daha uzun süre aktif kaldığı gösterilmiştir (Irish ve ark 2015).

1.2.5. Nikotin

Kafein gibi nikotin de öncelikle bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların uyarılması yoluyla uyarılma ve uyanıklığı artırmaktadır. Uyku hijyeni önerilerinde, daha iyi bir uyku sağlamak için nikotin kullanımından kaçınılması gerektiği vurgulanır (Irish ve ark 2015). Jaehne ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ister sigara içerek ister hap ya da bant yoluyla alınan nikotin, uyku bozukluğuyla ilişkisi vardır. Bu çalışma, nikotine maruz kalmanın, özellikle yüksek dozlarda, uyku sorunlarıyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (Jaehne ve ark 2009).

1.3. Uyku Kalitesi

Uyku kalitesi, uyku tıbbında yaygın olarak kullanılmaktdır. Toplam Uyku Süresi (TST), Uyku Başlangıç Gecikmesi (SOL), Toplam Uyanma Süresi (TWT), Uyku Verimliliği (SE) ve bazen spontan uyarılma veya apne gibi uykuyu bozan olaylar gibi birçok terim ile adlandırılmaktadır. Uyku kalitesi terimi tıpta yaygın olarak kullanılsa dahi hala tam olarak tanımlanamamıştır. Uyku kalitesi hem objektif hem de subjektif yöntemler kullanılarak değerlendirilebilir. Objektif olarak Polisomnografi (PSG) ve aktigrafi gibi yöntemler, uyku parametreleri ile ilgili bize bilgi vermektedir ve yüksek güvenilirlik göstermektedir (Krystal ve Edinger 2008). PSG gibi objektif yöntemler güvenirliliği yüksek olmasına rağmen, çoğu klinisyenin günlük rutininde uzun sürede yapılması ve pahalı olması sebebi ile kolay ulaşılabilir değildir (Fabbri ve ark 2021). Aktigraf kolay kullanabilir olmasına rağmen kaydedilen değerler uykunun kendisi değildir. Ayrıca, farklı aktigrafik cihazlar ile çeşitli cihazlar arasındaki karşılaştırmayı sınırlayan puanlama algoritması mevcuttur (Krystal ve Edinger 2008).

1.4. Uyku Bozuklukları

Uyku bozukluğu, ortalama uykuya dalma süresinin 30 dakikadan fazla gecikmesi, uyku başlangıcından sonra uyanma 30 dakikadan uzun sürdüremesi, uyku etkinliği %85'den az ve/veya toplam uyku süresinin altı saatten az olması ve yarım saat uykuyu başlatma veya sürdürmede zorluk, istemsiz çok erken uyanma veya kronik olarak onarıcı olmayan uyku, birlikte rapor edilen en yaygın belirtilerdir. Haftada üç veya daha fazla gece meydana gelmesi bireyde klinik olarak uyku bozukluğu olduğunu anlamlı kabul edilmektedir eğer bir aydan daha fazla sürüyor ise kronik uyku bozukluğunu düşündürür. Kısaca uykusuzluk, uykuyu başlatma, uykuyu pekiştirme ve uykuyu sürdürmede kalıcı zorluk olarak tanımlanır ve bu da uyku kalitesinin düşmesine neden olur (Lichstein ve ark 2003).

Uyku bozukluğu olan kişilerde, kötü uyku kalitesi, erken uyanma veya geceleri uykuya dalmada zorluk, sirkadiyen ritim bozuklukları, parasomniler, uykuyla bağlantılı hareket bozuklukları ve uykuyla bağlantılı solunum bozuklukları dahil olmak üzere uykuyla ilgili her türlü işlev bozukluğunu kapsayan geniş bir bozukluk kategorisidir (Xie ve ark 2017).

Uyku bozukluğu olan bireylerde, dört ana uyku bozukluğu şikâyeti, uykusuzluk, gündüz aşırı uykululuk, uyku sırasında anormal hareketler/davranışlar ve sabahları uyuyamamayı içermektedir. Uyku yakınması olan bir hastanın değerlendirilmesinde en önemli adım; aile öyküsü, geçmiş öykü, tıbbi, psikiyatrik, nörolojik, uyuşturucu, alkol ve madde kullanım bozukluklarını içeren ayrıntılı öykünün alınmasıdır (Chokroverty 2010).

Uyku bozukluklarının sonucunda genellikle bireylerde gündüz yorgunluğu gözlenmektedir. Uyku bozukluğu olan bireylerde öğrenme, hafıza, mantıksal akıl yürütme ve matematiksel işlemleri içeren yaşamsal faaliyetleri yerine getirmede zorluk yaşadıklarını bildirmektedir. Uyku yetersizliği depresyon, obezite, diyabet ve kalp hastalıkları için önemli risk faktörüdür. Kronik uykusuzluk tanısı olan bireylerde psikiyatrik hastalıklara yatkınlık daha fazladır (Amihăesei ve Mungiu 2012).

Uyku bozukluklarının tedavisinde prensip öncelikle uyku bozukluğunu oluşturan ana nedeni bulmak ve uyku bozukluğuna eşlik eden durumları etkin bir şekilde tedavi etmektir. Birincil durum için tatmin edici bir tedavi mevcut değilse veya sorun çözülmüyorsa tedavi spesifik uyku bozukluğuna yönelik olmalıdır (Chokroverty 2010).

Son birkaç yılda, uyku bozuklukları türleri için çok sayıda farmakolojik tedavi piyasaya sürülmüştür. Mevcut ilaçlar arasında benzodiazepin, benzodiazepin agonistleri, modafinil, kloral hidrat, barbitüratlar, antidepresanlar ve anksiyolitikler bulunur. Bununla birlikte, bu ilaçların gündüz aşırı uykululuk, ilaca karşı zayıf tolerans, bilişsel bozukluk, bağımlılık ve yoksunluk gibi önemli yan etkileri vardır. Bu yan etkilerden dolayı, daha az yan etkisi olan yeni bir farmasötik yaklaşım bulmaya olan ilgi artmıştır (Xie ve ark 2017).

Tedavi edilmeyen uyku bozuklukları, uyku bozukluklarının yalnızca tıbbi hastalıkların bir sonucunda ortaya çıktığı, ayrıca diğer hastalıkların da temel etkisi olduğu göz önüne alındığında, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden semptomlara yol açabilmektedir (Baglioni ve ark 2011). Uyku bozukluğu türlerinin nörobilişsel işlev bozuklukları, dikkat eksiklikleri, stres, depresyon, anksiyete, bozulmuş bilişsel performans ve zayıf dürtü kontrolleri ile ilişkili olduğu kabul edilir (Mollayeva ve ark 2016).

Kronik uykusuzluk çeken bireylerde depresyon, anksiyete ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik durumlara yatkınlık artmaktadır. Uyku bozukluklarına yatkınlık gösteren kişilerin aşırı aktif sempatik sinir sistemi vardır, aşırı uyarılırlar ve stresli olaylara daha yoğun tepkiler verirler (Amihăesei ve Mungiu 2012).

Yetersiz uyku, hem sosyal hayatta hem de iş hayatında gündüz performansını ciddi şekilde bozduğu ve iş ve otomobil kazaları, yaşam kalitesini düşürdüğü ve kötü genel sağlık riskini artırırmaktadır (Leger ve ark 2014).

1.4.1. İnsomnia

İnsomnia, uykuya başlamada güçlük, uykunun sürdürülmesinde problem, uygun ortam ve şartlar olmasına rağmen uykunun süresinde ve bütünlüğünde bozulma buna bağlı olarak uyku kalitesinde yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (Mukherjee ve ark 2015). Uykusuzluk birinci basamak kliniğinde en yaygın uyku şikayetlerinden biri olmaya devam etmektedir (Jaiswal ve ark 2017). Uykusuzluk, klinik olarak sorunlara yol açarak kişinin sosyal hayatında bozulmalar, verimliliğinin azalması, gündüzleri sık uyumaya, sabahları yorgun uyanmaya, dikkat, konsantrasyon bozukluklarına ve hafıza güçlüğüne neden olmaktadır. Bu septomların başka uyku bozuluğuna sebep olan bir etkenle veya altta yatan tıbbi durumla görülmemesi primer insomnia olarak adlandırılır (Altevogt ve Colten 2006).

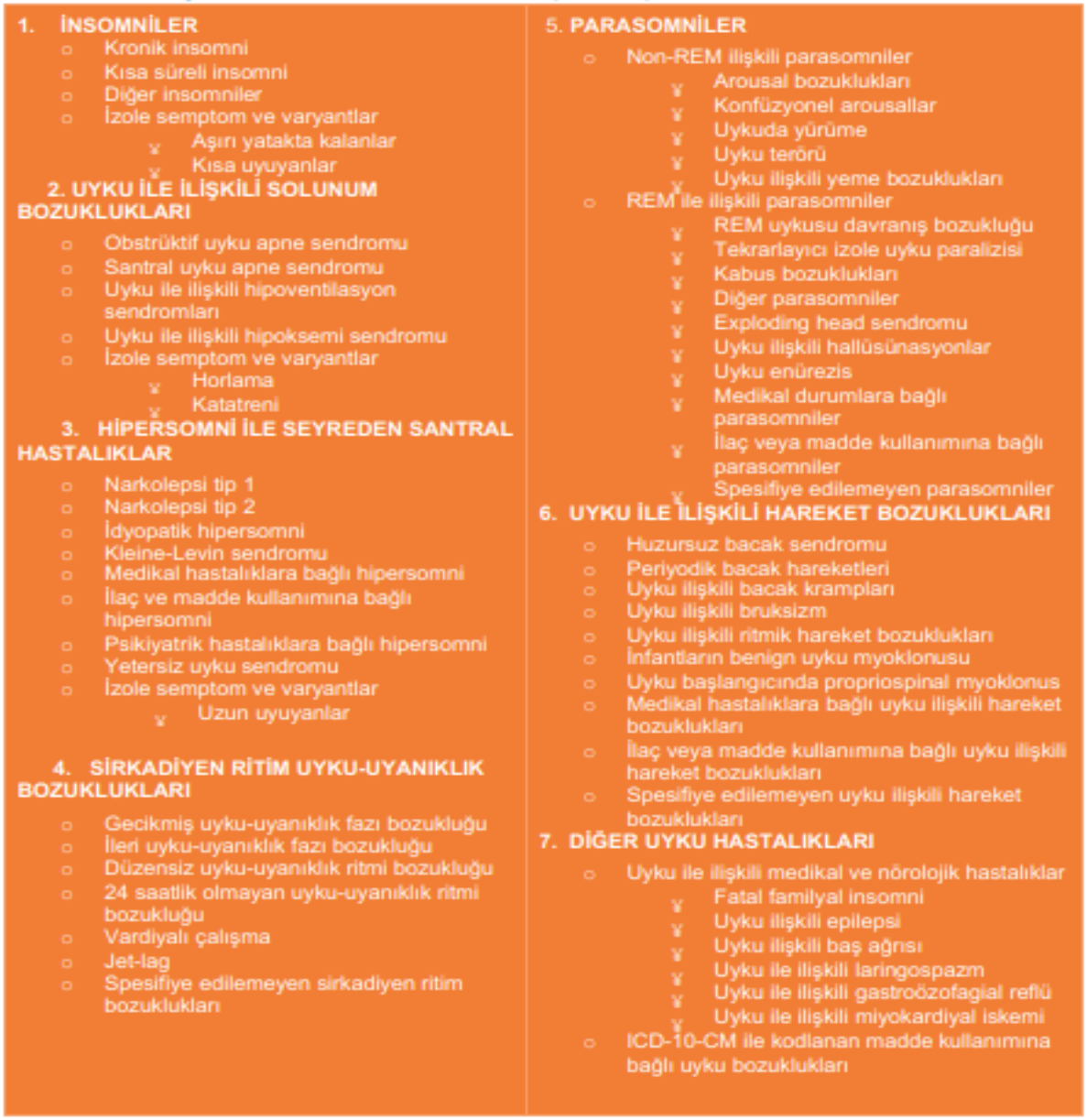
İnsomnia başka nedenlerle ilişkili olarak ortaya çıktığında sekonder insomnia olarak adlandırılmaktadır. Sekonder insomnia, günümüzde komorbid insomnia olarak da adlandırılmaktadır. Uykusuzluğun etiyolojisine bakıldığında birçok neden olabilir ve hastalık seyri ile birlikte görülen morbiditelerden farklılık göstereceğinden dolayı komorbid insomnia günümüzde daha fazla tercih edilir (Buysse 2008). İnsomnia, uyku yoksunluğundan, yeterli uyku imkanına sahip olmasına rağmen uyumakta zorluk çekmesi ile ayrılmaktadır (Levenson ve ark 2015).

İnsomnia, klinikte ve toplumda en fazla görülen uyku problemidir (Chokroverty 2010). Uykusuzluğun yaygınlık tahminleri farklılık göstermektedir; bireylerin %30 ila %43'ü en az bir gece uykusuzluk semptomu bildirmektedir (Levenson ve ark 2015). Toplum genelinde, insomnia bozukluğunun yaygınlık oranlarının %5 ile %10 arasında olduğunu ileri sürmektedir. Septomlarının sıklığı ise %30 olduğu düşünülmektedir (Mai ve Buysse 2008). Türkiyede 2015 yılında yapılan

araştırmada çalışmaya katılan bireylerin %51'inde en az bir insomnia semptomu bulunduğu, insomnia yaygınluğının %12,2 olduğu bildirilmiştir (Benbir ve ark 2015). Uykusuzluk hastaların %31 ila %75'inde kronik bir sorundur; hastaların üçte ikisinden fazlası en az 1 yıldır semptom bildirmektedir (Levenson ve ark 2015).

İnsomnia açısından kadınlar ve yaşlılar daha fazla risk atındadır. İnsomnia riskini arttıran faktörler stres düzeyinin artması, gece-gündüz vardiyalı çalışma saatleri, aileden gelen uykusuzluk hikayesi, tıbbi ve psikiyatrik sorunlardır (Altevogt ve Colten 2006). Ayrıca evliliğin sonlandırılması veya ayrılık, sosyoekonomik düzeyin düşmesi, gelir düzeyinin düşük olması ve ırk ayrımı insomnia prevalansıyla ilişkilidir (Buysse 2008).

Uyku hastalıkları ile ilgili ortak bir dil kullanmak, standart bir tanı ve tedavi yaklaşımı belirlemek amacı ile ilk sınıflama 1979 yılında yapılmıştır. 1991 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından yenilenerek International Classification of Sleep Disorders-1 (ICSD-1) ismi ile ilk sınıflandırma yayınlanmıştır. 2014 yılında ise AASM mevcut sınıflamayı güncelleyerek, ICSD-3 olarak 7 temel başlık altında yayınlanmıştır (Şekil 1.1.) (Genç ve Dikmen 2017).



Şekil 1.2. Uyku Bozuklukları Sınıflandırması

İnsomnia septomlarının yedi veya daha az gün sürmesi geçici insomnia olduğunu gösterir. Genellikle aniden yaşam değişikliği, stres faktörü, artmış depresyon vb. durumlar ile karakterizedir. Semptomların bir hafta ile bir ay aralığında sürmesi akut insomia ile bir aydan daha fazla görülmesi ise kronik insomnia olarak tanımlanmaktadır (Wickboldt ve ark 2012). Stres varlığında genellikle akut insomnia görülür. Kronik insomnia psikiyatrik, nörolojik veya diğer tıbbi durumlar gibi ek hastalıklarla seyreder (Chokroverty 2010).

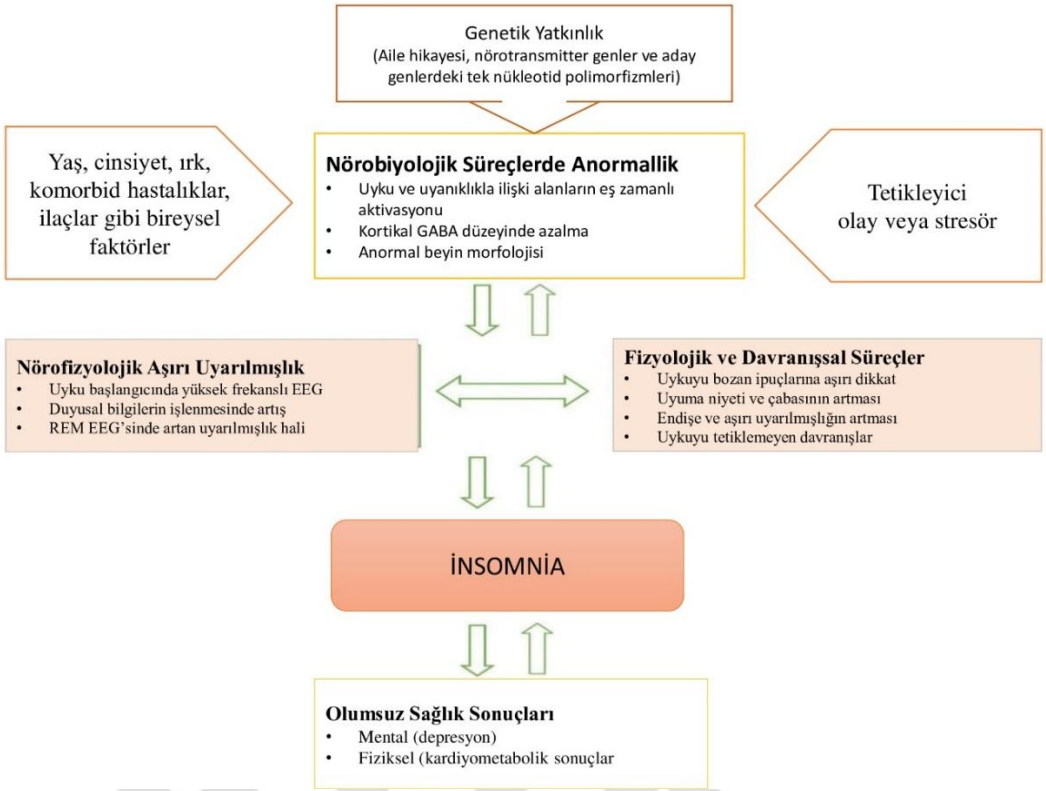
ICSD-2'ye göre insomnianın şiddeti, kişinin bireysel ve sosyal yaşamında işlevselliğinin bozulmasına, gün içinde yorgunluk düzeyi ve irritabilite vb. gün

içindeki septomlarının derecesine göre hafif, orta veya şiddetli insomnia olarak değerlendirilmektedir (Saddichha 2010).

Kronik insomnia, akut geçici uykusuzluğa göre daha karmaşık bir durumdur. Kronik insomniaya sahip hastalarda genellikle yalnızca hastayı ve ailesini değil aynı zamanda arkadaşlarını, iş arkadaşlarını ve bakıcılarını da etkileyen gündüz bilişsel, duygudurum ve/veya performans bozuklukları eşlik eder. Kronik uykusuzluk çeken hastaların hastanelere ve doktorlara gitme olasılıkları akut uykusuzluğa göre daha yüksektir. Ayrıca depresyon, anksiyete, madde kullanımı, intihar ve olası bağışıklık bozuklukları görülür (Saddichha 2010).

Genel anlamda insomnia aşırı uyarılma halidir. Beyindeki uyku ve uyanıklılık düzenlenmesinde görev alan bazal ön beyin, hipotalamus, beyin sapı ve bazı limbik ve paralimbik bölgelerde yüksek aktivasyon göstermektedir. Işığa maruziyet, stres faktörünün artması ve düzensiz uyku alışkanlığı insomniaya sebep olmaktadır. 1 gün boyunca strese maruz kalınması ile adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerinin insomnia tanısı almış bireylerde normal uyku düzeni olan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Altevogt ve Colten 2006).

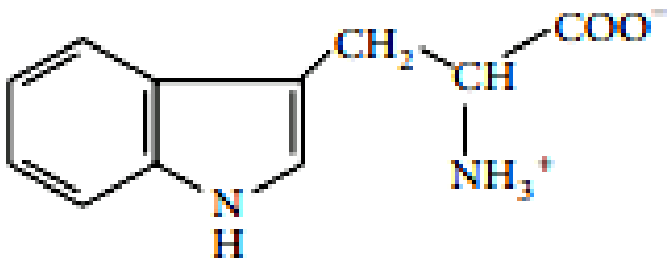
Uyku ve uyanıklılığın düzenlenmesinde GABA, adenozin, melatonin ve prostoglandin D2 vb. moleküller uyku haline teşvik ederken kortizol, katekolaminler, histamin, oreksin gibi moleküller ise uyanıklılık haline aracılık eder. Örneğin insomnia hastalarında beyinde bulunan GABA değerlerinin azaldığı bulunmuştur (Levenson ve ark 2015).



Şekil 1.3. İnsomnia Patofizyolojisi (Levenson ve ark 2015)

1.5.TRİPTOFAN

1901 yılında F. Hopkins ve arkadaşı tarafından triptofan (TRP) keşfedilmiştir. Yapısı ise 1907 yılında Ellinger ve arkadaşı tarafından açıklığa kavuşturuldu (Palego ve ark 2016). TRP yapısında benzen halkası bulunan, indol grubu içeren, aromatik, nötr bir moleküldür. (Şekil 1.1.) Protein biyosentezinde TRP, hız sınırlayıcıdır. Doğada memeliler için eksojen olarak vücuda alınan 20 temel amino asitten biridir(Palego ve ark 2016).



Şekil 1.4. Triptofan amino asidin kimyasal yapısı

TRP için günlük vücuda alınması gereken miktar ortalama 5mg/kg'dır.

Bir yetişkin için genel ruh halini veya uykuyu iyileştirmek için günlük önerilen miktar ortalama 60 -70 mg/kg değerindedir. Yapılan çalışmalarda yüksek dozda alınan TRP (70 -200 mg/kg) ile oluşan olası yan etkiler bulantı, baş dönmesi, titreme yer almaktadır (Fernstrom 2012). Sağlıklı yetişkin insan serumundaki TRP konsantrasyonu 1.000-50.000 ng/mL aralığındadır (Liang ve ark 2022).

TRP kaynağı olan bazı besin maddeleri peynir, tavuk, ton balığı, hindi, muz, süt, yulaf, yer fısıtğı, kuru erik, ekmek ve çikolatadır. TRP vücutta sindirilmesi ile bağırsak tarafından emilerek kana geçer (Trumbo ve ark 2002). TRP vücut tarafından emildikten sonra periferik dolaşımda %90 albümin bağlı ya da serbest halde bulunur. Ayrıca TRP merkezi sinir sisteminde serbest halde rekabetçi ve spesifik olmayan L-amino asit taşıyıcıları ile kan beyin bariyerinden geçmektedir. Bu iki sistemde de ana yolak kinürenin yolağıdır (Chen ve Guillemin 2009).

TRP'nin vücutta iki ana metabolik yolu vardır. Bunlar serotonin (5-HT) ve kinürenin yolağıdır. Kinürenin yolağında, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) öncüsü olan nikotinik asidin oluşumunu sağlar (Comai ve ark 2020). TRP değeri düşük düzensiz bir beslenme ile vücutta nikotinamid eksikliğine bağlı pellagra adı verilen metabolik hastalığa sebep olur (Schwarcz ve ark 2012). Serotonin yolu (SP) ile nörotrasmitter olan 5-HT ayrıca hormon ve nöromodülatör olan melatonini oluşur. 5-HT, melatonin ve niasin vücutta aktif bileşik halinde bulunur. TRP'nin öncüllerinden bazıları; 5-HT, melatonin, 3-hidroksikinürenin (3-HK) ve 5-hidroksitriptofan melanogenezde görev alır. Görevli iki enzim olan peroksidaz ve triozinaz ile metabolize edilir ve melanin oluşur (Comai ve ark 2020).

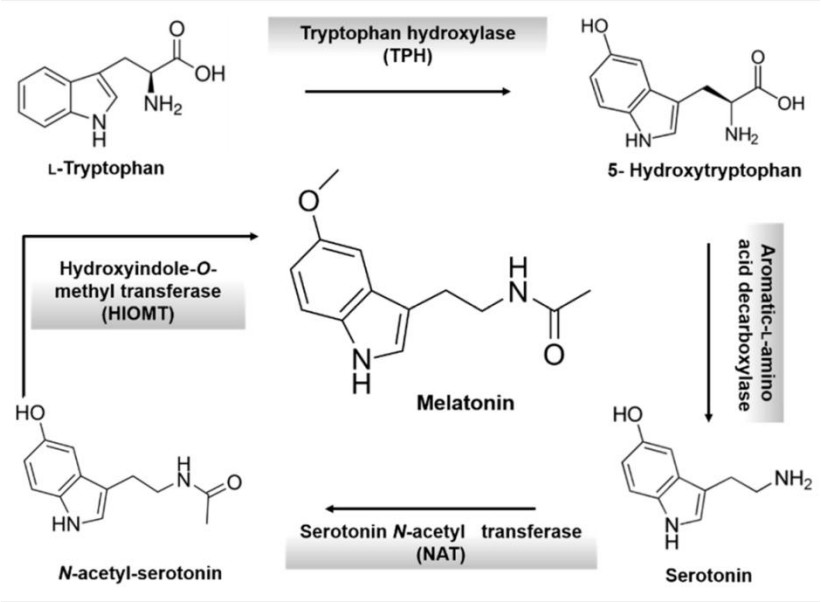
1.5.1.Triptofan Hidroksilasyon Yolağı

İnsan vücudunda üretilen TRP türevli bileşikler arasında, insan merkezi sinir sisteminde temel adaptif reaksiyonları ve tepkileri düzenlediği bilinen biyojenik bir amin olan nörotransmitter 5-HT bulunmaktadır (Palego ve ark 2016). TRP, vücutta 5-HT'nin tek öncüsüdür. Memeli 5-HT'nin %95'inin gastrointestinal sistemde bulunduğu ve diyet ile alınan TRP'nin yalnızca %3'ünün vücutta 5-HT sentezi için kullanıldığı; %1'i ise beyinde 5-HT sentezi için kullanıldığı tahmin edilmektedir. Beyindeki 5-HT seviyeleri vücudun geri kalanıyla karşılaştırıldığında nispeten düşük

olmasına rağmen, bir nörotransmiter olarak geniş bir etkiye sahiptir (Richard ve ark 2009). Bir nörotransmiter olarak rolünün yanı sıra, 5-HT ayrıca periferik bölgelerin aktivitesini, özellikle bağırsak fonksiyonunu, bağışıklık ve inflamatuar tepkileri, kan kök hücrelerinin farklılaşma sürecini ve hemodinamik fonksiyonu modüle eder (Palego ve ark 2016).

5-HT ve 5-HT reseptörleri büyük çoğunlukla beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol alır ve serotonerjik sistemin düzensizliği birçok psikiyatrik ve nörolojik bozukluğun patogenezinde yer alır. 5-HT, belki de en çok sinirsel aktiviteyi ve çok çeşitli nöropsikolojik süreçleri modüle eden bir nörotransmiter olarak bilinir ve 5-HT reseptörlerine etki eden ilaçlar nöroloji ve psikiyatride tedavi için çokça kullanılır. 5-HT, kardiyovasküler fonksiyon, bağırsak hareketliliği ve mesane kontrolü gibi birçok biyolojik süreci düzenler. Ek olarak yeni çalışma, 5-HT nin, hücresel proteinlere reseptörden bağımsız, transglutaminaza bağımlı kovalent bağlantı yoluyla trombosit agregasyonu da dahil olmak üzere bazı süreçleri düzenleyebileceğini öne sürmektedir. (Berger ve ark 2009).

Kan beyinde bulunan serbest haldeki TRP, albümine bağlanarak beyne geçer (Sandyk 1992). Beyindeki TRP, triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi ile 5-hidroksitriptofana dönüşür. 5-hidroksitriptofan, aromatik amino asit dekarboksilaz enzimi ile 5-HT'ye dönüşür (Kema ve ark 2000).



Şekil 1.5. Serotonin Metabolizması (Sánchez ve ark 2015).

İnsanlarda ve diğer memelilerde 5-HT sentezini kontrol eden 5-HT sistemine özgü olan, 5-HT sentezi için hız sınırlayıcı enzim TPH'dır (Popova 2008). TPH'ye karşı antikorlar, gastrointestinal sistemin enterokromafin hücreleri, beyindeki serotonerjik nöronlar ve epifiz bezi dahil olmak üzere çeşitli dokularda varlığını göstermiştir. Trombositlerin düşük TPH aktivitesi içerdiği bildirilmiş olmasına rağmen, yüksek 5-HT içerikleri gastrointestinal sistemin enterokromafin hücrelerinden kaynaklanmaktadır. (Kema ve ark 2000).

5-HT'yle ilgili süreçlerdeki anormallikler çeşitli patolojik durumlara yol açar. Merkezi sinir sistemi fonksiyonundaki anormalliklerin anoreksiya, anksiyete, depresyon ve şizofrenide rol oynadığı ayrıca Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında serotonerjik nöronların dejenerasyonu gözlemlenmiştir (Grahame-Smith 1988).

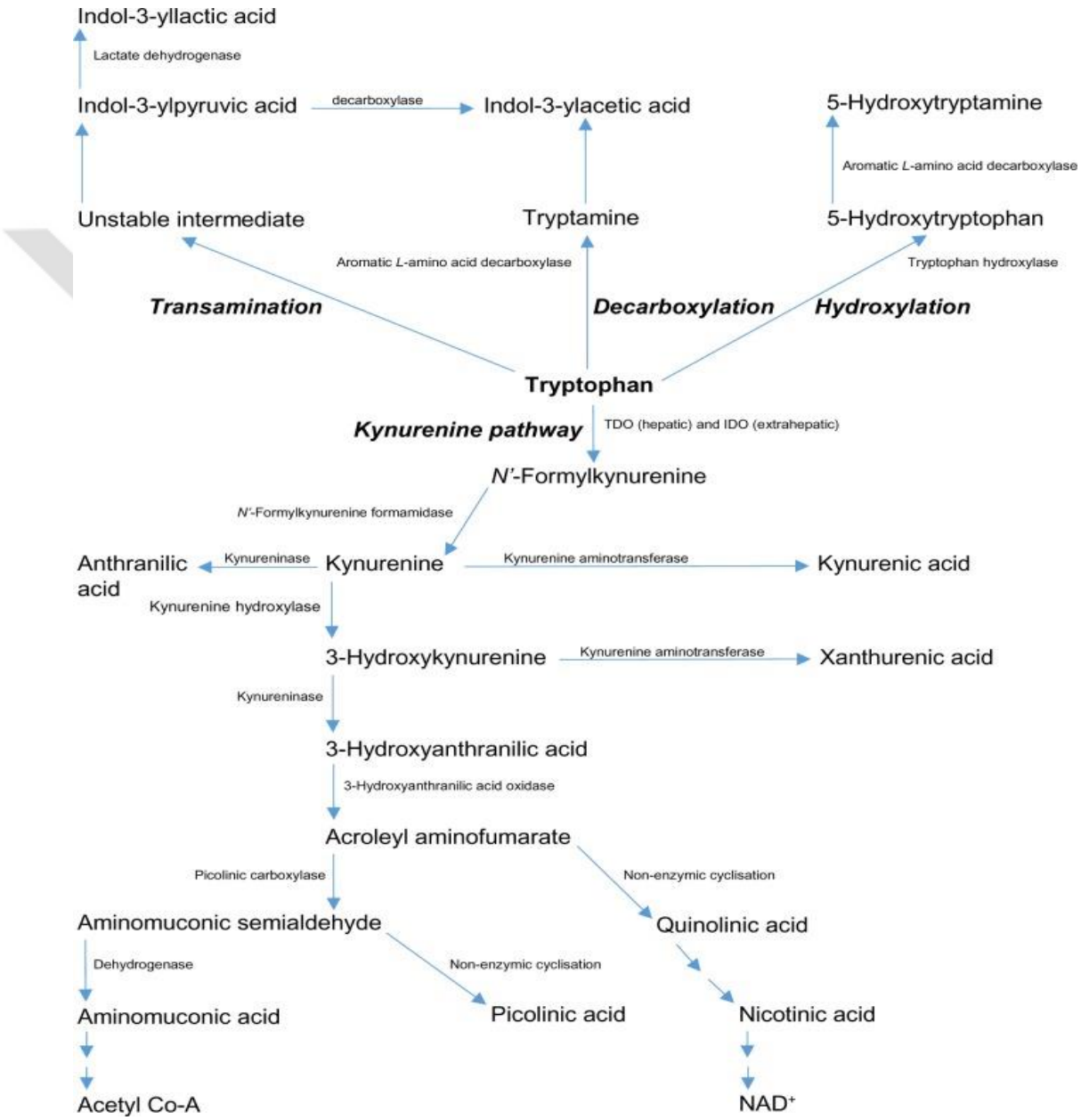
1.5.2.Triptofan Oksidasyon Yolağı

TRP oksidasyon yolağı bir diğer adı ile kinürenin yolağıdır. Kinürenin yolağı, TRP metabolizmasının ana yoludur ve serbest haldeki TRP'nin yaklaşık %95'i bu yol için bir substrattır (Platten ve ark 2019). Bu yol, hücre enerjisinin üretimi, iltihaplanma, bağışıklık tepkisi ve nörotransmisyon gibi fizyolojik süreçler için mühimdir. Aslında bu metabolik yol, kanser, depresyon, şizofreni ve diyabet gibi hastalıklarla bağlantılı olarak fiziksel egzersiz yanıtlarını ve zihinsel sağlığa etki etmektedir (Comai ve ark 2020). Bu yolak beyin, karaciğer ve bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücre ve dokularda bulunmaktadır (Savitz 2020).

Kinürenin yolağında hız sınırlayıcı ve ilk adım, indoleamin 2-3-dioksijenaz 1 ve 2 (IDO1 ve IDO2) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) enzimleri tarafından TRP'nin kinürenine (KYN) dönüşmesidir. TDO enzimi vücutta sadece karaciğerde bulunur. IDO ve TDO enzimleri TRP'yi oksitleyerek N-formilkinürenine dönüştürür. N-formilkinürenin ise kinürenin formamidaz enzimi ile L-Kinürenine dönüştürülür (Badawy ve Dougherty 2016, Hsu ve Tain 2020).

TRP KYN'ye dönüştükten sonra 3 farklı yol ile çeşitli metabolitler açığa çıkar. KYN, kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimi ile kinürenik asit (KYNA), kinüreninaz (KYNU) enzimiyle antranilik asit (AA) ya da kinürenin-3-monooksijenaz (KMO) enzimi varığında 3-HK olarak metabolize edilir. 3-HK iki farkılı yola ayrılır. KAT enzimiyle ksantürenik asit (QA) ya da kinüreninaz (KYNU) enzimi ile 3-

hidroksiantranilik asit (3-HAA) meydana gelir. 3-HAA, 3-hidroksianrtanilikasit (3HOA) enzimiyle 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit (ACMS) oluşur. ACMS, pikolinik asite (PA) aminokarboksimukonat-semialdehit dekarboksilaz (ACMSD) enzimi ile dönüşür ya da ACMS, bir enzim varlığı olmadan kinolinik asite (KUIN) dönüşür. KUIN, kinolinat fosforibosil transferazın (QPRT) enzimi varlığında NAD+ oluşumu ile reaksiyon tamamlanır (Braidy ve ark 2011, Correia ve Vale 2022).



Şekil 1.6. Triptofan Metabolizması (Badawy ve Dougherty 2016).

Kinürenin yolağında, KYN için KMO en düşük Michaeis Sabitine (Km) sahiptir bu sebepten standart koşullarda birinci yol sayılır (Terakata ve ark 2013). 3-

HK ve 3-HAA, belirgin elektron transfer (redoks) reaksiyonlarına etki eder (Stone ve Perkins 1981).

1.5.3.Triptofan Oksidasyon Yolağı Enzimleri

IDO1 enzimi, demire bağlı oksijen oksidasyonu reaksiyonuyla TRP'de bulunan pirol halkasının kırılmasıyla katalize eden, hem molekülü içeren bir dioksijenazdır. IDO1, KYN oluşumunda ilk ve hız sınırlayıcı enzimdir, reaksiyonu katalize eder. Kinürenin yolunun düzenlenmesinde pozitif bir geri bildirim döngüsü oluşturur. (Salminen 2022). IDO1; akciğer, dalak, böbrek, plasenta, bağışıklık sistemindeki monosit ve makrofajlarda, sinir sistemindeki mikroglia ve astrositlerde de bulunan önemli bir enzimdir (King ve Thomas 2007).

IDO1 geninin aktivasyonunun, örneğin otoimmün hastalıklar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve birçok kanser gibi çeşitli kronik inflamatuar durumlarda immünosupresyonu indüklenir. IDO 1 aktivitesi, lipopolisakkarit, IFN- γ, immün yanıt ve kronik stres gibi inflamatuar faktörler tarafından indüklenmektedir. Böylece periferik ve merkezi sinir dokularında KYN seviyelerinde bir artışa sebep olur. Bundan dolayı KYN/TRP oranını IDO1 enzim aktivitesinin ölçümünde kullanılır. IDO1 aktivitesi, bağışıklık sistemindeki TNF-α, IL-1 α, TLR, modelle ilişkili hasar veya hafıza tanıma hücreleri ile modüle edilir. Bu faktörlerin tümü NF- κB sinyalini arttırır, bunun sonucunda daha fazla immünolojik düzensizlik oluşur. İnflamatuar sitokin üretimini inhibe eder ve IDO1 aktivitesi azalır (Schmidt ve Schultze 2014, Wang ve ark 2014).

IDO2, tiroid, karaciğer, miyeloid ve plazmasitoid dendritik hücrelerinde bulunmaktadır. D-1-MT ve L-1-MT IDO-2 inhibitörüdür (Qin ve ark 2018). Doğada memelilerde IDO2, IDO1'e oranla enzimatik aktivitesi ortalama 500-1000 kat daha azdır. IDO2, T hücre aktivasyonu için elzem bir enzimdir. IDO2 enziminin, immün sistemdeki rolü net olarak IDO1 kadar belirlenememiştir (Yuasa ve ark 2007, Yamasuge ve ark 2019).

TDO esas olarak karaciğerde eksprese edilir ve beyinde de bulunur. Merkezi sinir sistemi dışında vücutta mevcut TRPmiktarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Fizyolojik koşullarda TRP, KYN'ye dönüştüren ana enzimdir (Smith ve ark

2012). TDO TRP, glukokortikoidler, kortikosteron, katekolaminler ile indüklenir(Qin ve ark 2018).

IDO1 ekspresyonu inflamasyon durumuda artarken, TDO bazı patolojik durumlarda artar (Wu ve ark 2013). TDO'nun artan aktivasyonu, KYN ve metabolitlerinin artışına ve birikimine sebep olur. Kinürenin yolağının yukarı regülasyonuyla ve QA birikmesi ile IDO ve TDO'nun beyindeki artışı sebebiyle Alzheimer hastalığı gözlenmiştir(Breda ve ark 2016, Salminen 2022).

1.5.4.Triptofan Oksidasyon Yolağı Metabolitleri

KYN, TRP'nin ilk ve ana metabolitidir. Ara ürün olan N-formilkinurenin, IDO1, IDO2 ve TDO enzimleri ile üretilir ve daha sonra formamidaz tarafından KYN'ye dönüştürülür. KYN'nin fizyolojik rolü tam olarak tanımlanamamıştır. KYN, reaktif oksijen türleri (ROS) üreten yolaklarda süperoksit ve hidrojen peroksiti ortamdan temizler (Liang ve ark 2022). Artan KYN seviyeleri aynı zamanda aktive nötrofiller tarafından ROS üretiminde bir azalmaya da yol açmaktadır. KYN nörotoksisite modellerinde nöroprotektif bir ajan olarak kullanılır, ancak gözlemlenen etkiler onun metaboliti KYNA'ya atfedilir.

KYNA, NMDA reseptörlerinde bir antagonist olarak görev alır ve glisin veya serinin endojen, temel antagonist olarak göründüğü NMDA reseptörü üzerindeki allosterik bir bölgede antagonist olarak aktif halde bulunmuştur (Ruddick ve ark 2006). KYNA NMDA antagonist aktivitesi yapılan çalışmada; yavru sıçanlarda iskemiyi takiben beyin hasarını önleme yeteneğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Germano ve ark 1987). KYNA bu özellikleri felç, epilepsi ve nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde potansiyel terapötik değere sahiptir. Çeşitli terapötik bileşiklerin geliştirilmesine yol açmıştır (Ruddick ve ark 2006).

1.6.Uyku Bozukluğu ve Triptofan Metabolizması

TRP, uyku bozukluklarını tedavi etmekte kullanılmaktadır. Terapötik etkilerini melatonin mekanizmaları yoluyla ürettiği düşünülmektedir. 1 g kadar düşük dozlarla uyku gecikmesinde iyileşme rapor edilmiştir ve 250 mg kadar düşük dozlarla Evre IV uykuda iyileşme rapor edilmiştir. TRP tedavisinin önemli bir özelliği, uyku bozuklukları için uygulanan diğer birçok ilacın aksine, bilişsel performansı

sınırlamaması veya uykudan uyanmayı engellememesidir. TRP aynı zamanda obstrüktif uyku apnesinde de önemli iyileşmeler sağlarken merkezi uyku apnesinde bu etkiyi sağlayamamaktadır. Yatmadan önce uygulanan ortalama 2,5 mg TRP dozundan sonra, obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda önemli bir iyileşme görülürken, merkezi uyku apnesi olanlarda bu iyileşme görülmemiştir (Richard ve ark 2009).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. GEREÇ

2.1.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran 18-65 yaş aralığındaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) sınıflama kriterlerini karşılayan ve yeni tanı alan 30 hasta dâhil edilmiştir. Kontrol grubu Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, herhangi bir psikiyatrik ya da diğer tıbbi hastalık tanısı almayan, 18-65 yaş arasındaki 30 sağlıklı kişi dahil edilmiştir.

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 08.06.2022 tarihli ve 2022/285 karar sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır. Katılan tüm bireyler için çalışmanın amacı ve kan örneğinin alınması ile ilgili konular açısından bilgilendirme yapılarak çalışma için yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya alınan bireylerin tıbbi öyküsü, fiziki muayenesi, biyokimyasal değerlerine bakılarak dışlama kriterlerini karşılayıp karşılamadığı değerlendirildi.

Kan Numunelerinin Toplanması

Çalışmaya katılan bireylerin poliklinikte rutin amaçlı alınan venöz kanlar ile çalışma yapıldı. Kan örnekleri rutin çalışmalar bittikten sonra plazma ve serumlarına ayrıldı. Ayrılan örnekler çalışma gününe kadar -80'de muhafaza edildi.

2.1.2. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

Çalışmamızda kullanılan kimyasallar ve malzemeler Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler
Azot tüpü (Habaş)
İnternal standart L-Kynurenine-d4 (Toronto Research Chemicals; cat no: K661007 0.5 MG)
HPLC kolonu (Phenomenex C18 (50x4.6mm,5µm; part no: 00B-4041-E0)
Triptofan standardı (Sigma Aldrich; CAS Number: 73-22-3)
Kinürenin standardı (Sigma Aldrich, CAS Number 2922-83-0)
Kinürenik asit standardı (Sigma Aldrich, CAS Number 492-27-3)
Antranilik asit standardı (Sigma Aldrich, CAS Number 118-92-3)
3-OH kinürenin standardı (Sigma Aldrich, CAS Number 484-78-6)
HPLC grade su 2,5 L (Sigma Aldrich, CAS Number: 7732-18-5)
Asetonitril 2,5 L (Sigma Aldrich; CAS Number: 75-05-8)
Formik asit 500 mL (Sigma Aldrich; CAS Number: 64-18-6)
Asetonitril 2,5 L HPLC grande
Metanol 2,5 L HPLC grande
1,5 ml eppendorf tüp
Jel tüp
Sarı ve Mavi pipet ucu
Otomatik pipet 1000 µl

2.1.3. Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızda kullanılan kimyasallar ve malzemeler Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Kullanılan Cihazlar
Tandem Kütle Spektrometresi (AB SCIEX API 3200) (Singapur)
HPLC (Shimadzu Prominence UFLC System) (Japonya)
Vortex (Vortex Dragonlab MX-S, Almanya)
Santrifüj cihazı (Beckman Coulter Allegra x-2212)
Ultrasonik Banyo
Azot Tankı: LS 750 Las Systems Toylor Wharton
Evaporator düzeneği (Teknosem teb 40-wel wt, Türkiye)
Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Almanya)
Hassas terazi (Radwag AS 220/C/2, Türkiye)

2.1.4. Kullanılan Ölçekler

Çalışmamıza katılan bireylerin uykusuzluk şiddetlerini değerlendirmek ve insomnia tanısı koymak için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI) ölçeği kullanılmıştır.

2.1.4.1.Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Psikiyatri hastalarında uyku şikayetlerinin yaygınlığına rağmen, klinik popülasyonlarda uyku kalitesini ölçmek için özel olarak tasarlanmış çok az anket bulunmaktadır. Bireyde uyku kalitesini, uyku miktarını ve uykudaki bozulmaları değerlendirebilmek amacıyla Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Buysse ve ark 1989).

PUKİ, 1 aylık bir zaman aralığı boyunca uyku kalitesini ve bozukluklarını değerlendiren, kişinin kendi değerlendirmesini yaptığı bir ankettir. On dokuz ayrı madde yedi "bileşen" puanı oluşturur ve bunlar: öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku verimliliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. Bu yedi bileşene ilişkin puanların toplamı tek bir genel

puan verir. Toplam puan 0 – 21 arasındadır. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir. Toplam puanın beş ve üzeri olması kötü uyku kalitesini gösterir. Genel PUKİ skorunun 5'den büyük olması, iyi uyuyanlarla kötü uyuyanları ayırt etmede %89,6'lık bir tanı duyarlılığı ve %86,5'lik bir özgüllük sağlamaktadır. PUKİ'nin klinik ve klinik özellikleri, onun hem psikiyatrik klinik uygulamalarda hem de araştırma faaliyetlerinde kullanımını akla getirmektedir (Buysse ve ark 1989).PUKİ, uyku kalitesinin ölçülmesinde en yaygın kullanılan ölçektir. Sadece uyku kalitesini ölçmek için geliştirilmemiştir (Mollayeva ve ark 2016). Aynı zamanda bir uyku anketini doğrulayan çalışmaların çoğunda, PUKİ yakınsak geçerlilik olarak kullanılmıştır; bu da PUKİ'nin uyku için kabul edilmiş bir referans veya altın standart olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hem klinik hem de klinik dışı popülasyonlarda en yaygın kullanılan uyku sağlığı değerlendirme ölçeği olduğu için hem psikiyatrik klinik uygulamalarda hem de araştırma faaliyetlerinde kullanılmaktadır. (Buysse ve ark 1989, Fabbri ve ark 2021).

2.1.4.2. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)

ISI, uykusuzluk şiddetini hem gece hem de gündüz değerlendirmek için güvenirliliği ve geçerliliği yüksek bir kısa ölçme aracıdır. Birçok dilde mevcuttur ve klinik araştırmalarda tedaviye yanıtın bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır (Bastien ve ark 2001). ISI, 7 maddelik bir öz bildirim anketidir. Maddeleri puanlandırmak için 5'li Likert ölçeği ile yapılır ve maddeler 0-4 arasında puanlandırılır. Puanlandırma ile toplam 0 ile 28 aralığında puan elde edilir. Puanın yüksekliği uykusuzluk probleminin daha ciddi olduğunu ifade eder. Ölçekte değerlendirilen maddelerin özelleri şunlardır: uykuya başlamanın şiddeti, uykunun sürdürülmesinde zorluk ve sabah çok erken uyanma problemi, uyku düzeni memnuniyeti, uyku probleminin gündüz işleyişine etkisi, uyku sorunlarının başkaları tarafından fark edilmesi ve uyku sorunundan kaynaklanan stres düzeyidir. Toplam puanlama şu şekilde yorumlanır: 0-7 puan aralığında uykusuzluğun olmaması, 8-14 puan aralığında uykusuzluk (insomnia) alt eşiği, 15-21 puan aralığında kronik uykusuzluk (orta düzeyde şiddetli) ve 22-28 puan aralığında kronik uykusuzluğu (şiddetli) göstermektedir (Bastien ve ark 2001, Morin ve ark 2011).

2.2.Yöntem

TRP-KYN metabolitleri ölçümü için çalışma protokolü şu şekilde gerçekleştirildi:

- 300 µl numune üzerine 100 µl internal standart (100 ng/ml donepezil), çöktürücü ajan olarak 1000 µl asetonitril (%1 formik asit ihtiva eden) eklendi.
- 30 saniye vorteks işlemi yapılarak, daha sonra 12 000 rpm'de 10 dakika santrifüj edili.
- 1000 µl süpernatandan temiz cam tüplere alındıktan sonra azot düzeneği altında uçuruldu. Tüplerdeki kalıntılar 200 µl %0.1 formik asit içeren asetonitril:su (25:75) karışımında çözüldürüldü.
- Son olarak cihaza 40 µl enjeksiyon yapıldı.

Kromatografik ayrım Phenomenex Luna C18 (50x4.6mm,5µm; part no: 00B-4041-E0) kolonu kullanılarak Shimadzu HPLC sistemi vasıtasıyla gerçekleştirildi. Mobil faz bileşeni ise mobil faz A: %0.1 formik asit içeren HPLC grade su, mobil faz B: %0.1 formik asit içeren asetonitril olacak şekilde gradient elüsyonla uygulandı. Dedektör olarak ise elektrosprey iyonizasyon arayüzü ile donatılmış API 3200 triple quadrapol kütle spektrometresi kullanılmıştır.

Prekürsör/product iyon m/z değerleri TRP, kinürenin, kinürenik asit, 3-hidroksiantranilik asit, 3-hidroksikinürenin, kinolinik asit ve donepezil için sırasıyla 205.2/146.2, 209.1/94.1, 190.2/144.0, 154.0/136.0, 225.1/110.0, 168.0/124.0 ve 213.1/140.1 dir. Diğer optimizasyon parametreleri ise şöyleydi: iyon spray voltajı, 5000 V; interface heater sıcaklığı, 350 °C; curtain, 20 psi; iyon kaynağı (GS1), 50 psi; ve iyon kaynağı (GS2), sırasıyla 50 psi. Tüm analitler için analiz içi ve testler arası belirsizlik değerleri %12'den azdı.

Çalışmanın toplam süresi yaklaşık 5 dakika sürdü. LC-MS/MS yönteminde TRP-KYN yolağı metabolitleri sonuçlarını elde etmek için çizilen kalibrasyon grafiği ve ayrıca hasta ve kontrol gruplarına ait birer tane kromatogram örnekleri aşağıda görsel olarak verilmiştir.

2.3. İstatiksel Analiz

Bu çalışmadaki tüm verilerin istatistiksel analizleri Mikrosoft Excel ve 'Statistical Packages fort he Social Sciences' (SPSS 21.0) bilgisayar programı ile yapılmıştır. Uygulanan ölçüm yöntemin doğruluğu, spesifikliği, linearitesi, tayin limiti, geri kazanımı, tekrarlanabilirliği kontrol edilmiştir. Parametrik dağılım için student t-test ve Ki-kare testi kullanılmıştır. Non-parametrik dağılım ise Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.BULGULAR

Çalışmada yer alan hasta grubu ve sağlıklı kontol grubunun poliklinik muayenesi esnasında kaydedilen cinsiyet, yaş, günlük çay tüketimi, günlük kahve tüketimi ve günlük sigara tüketimi gibi demografik bilgileri kaydedilmiş ve Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Bilgiler

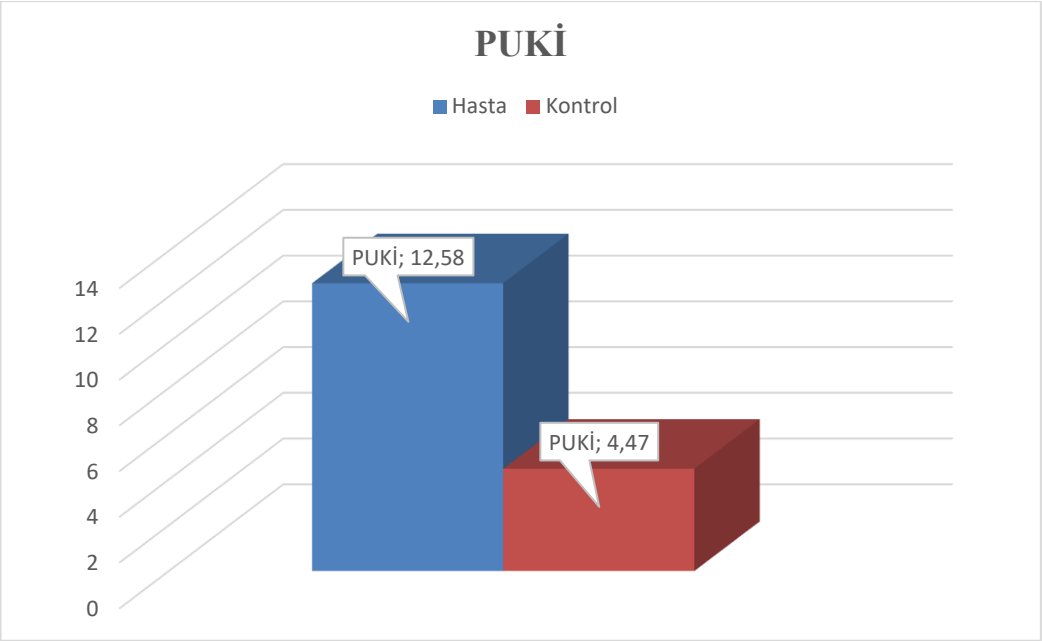
Değişkenler	Kontrol (n=30)	Hasta (n=30)	P
Yaş	43,13 ± 11,1	37,52 ± 13,6	p=0,99
Çay	3 (0-15)	4 (0-20)	p=0,506
Kahve	1,00 (0-3)	1 (0-5)	p=0,406
Sigara	0,001 (0-15)	0,001 (0-20)	p=0,342

Çalışmaya katılan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun poliklinik esnasında alınan PUKİ ve ISI verileri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Hasta ve kontrol grubu PUKİ ve ISI verileri

Ölçekler	Kontrol (n=30)	Hasta (n=30)	P
PUKİ	4,47 ± 2,95	12,58 ± 3,57	p<0,001
Uykusuzluk Şiddeti İndeksi	4 (1 -17)	21 (7 -26)	p<0,001

PUKİ ve uykusuzluk şiddeti indeksi değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,001 ve p=0,001). PUKİ değerleri hasta ve kontrol grubu için grafik olarak Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



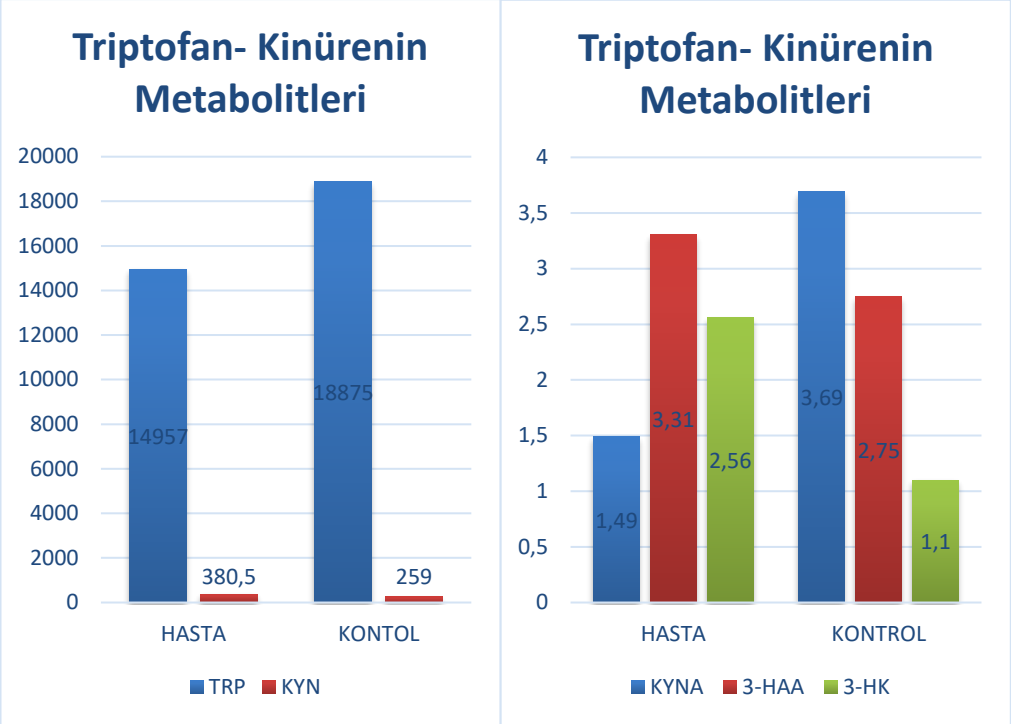
Şekil. 3.1. Hasta ve kontrol grubuna ait PUKİ düzeylerinin ortalaması

Çalışmaya katılan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun TRP-KYN yolağı metabolitleri LCMS/MS cihazında ölçüldü. Ölçülen değerler Tablo 3.3'te verilmiştir.

Tablo 3.3. Triptofan ve kinürenin yolağı metabolitleri verileri

Metabolitler	Kontrol (n=30)	Hasta (n=30)	P
TRP(ng/mL)	18875 (13000-27650)	14957 (11550-23000)	p=0,001
KYN(ng/mL)	259,0 (103,0-595,0)	380,5 (213,0-750,0)	p<0,001
KYNA(ng/mL)	3,690 (1,44-18,4)	1,49 (0,21-3,95)	p<0,001
3-HAA(ng/mL)	2,755 (0,67-20,20)	3,31 (0,74-8,52)	p=0,464
3-HK(ng/mL)	1,100 (0,14-2,67)	2,56 (0,28-4,82)	p=0,002
KUIN(ng/mL)	18,650 (16,20-49,10)	33,75 (16,25-45,70)	p<0,001

KYN, KUIN ve 3-HK hasta grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001 p<0,001 ve p=0,002). TRP ve KYNA hasta grubu kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,001, p<0,001). 3-HAA için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,464).



Şekil 3.2. Triptofan – Kinürenin metabolitlerinin histogram grafiği

Yapılan çalışmada Spearman korelasyon analizi aşağıda tablo da verilmiştir. Yaş ve PUKİ ile yaş ve ISI arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PUKİ ve ISI arasında ise pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (Tablo 3.4.).

Tablo 3.4. Yaş, PUKİ ve ISI arasındaki korelasyon

	PUKİ	**ISI**
YAŞ	-0,111	-0,023
ISI	0,797(**)	

** p<0,001

Çalışmada yer alan ortalama TRP, KYN, KYNA, 3- HK, 3-HAA, QUIN ve KYN/TRP serum düzeyleri, PUKİ ve ISI ölçeklerinin toplam puanları ile arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır. PUKİ ile TRP–KYN metabolitlerinin korelasyon değerleri Tablo 3.5. de verilmiştir.

Tablo 3.5. PUKİ ölçeğinin triptofan- kinürenin metabolitlerine korelasyonu

PUKİ	r	P
TRP	- 0,473**	0,001
KYN	0,313*	0,041
KYNA	- 0,531**	<0,001
3-HK	0,287	0,062
3-HAA	0,214	0,168
KUIN	0,558**	<0,001
KYN/TRP	0,474**	0,001
ISI	0,797**	<0,001

** p<0,001 *p<0,005

Spearman korelasyon analizinde PUKİ ile TRP ve PUKİ ile KYNA arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla p değeri p=0,001 ve p<0,001). PUKİ ile KYN, KUIN ve KYN/TRP arasında pozitif korelasyon vardır (sırasıyla p=0,041, p<0,001 ve p=0,001). PUKİ ile 3-HK ve PUKİ ile 3-HAA arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (p>0,005).

ISI ile TRP – KYN metabolitleri arasındaki korelasyon değerleri Tablo 3.6 da verilmiştir.

Tablo 3.6. ISI ölçeğinin triptofan- kinürenin metabolitlerine korelasyonu

ISI	r	p
TRP	- 0,261	0,074
KYN	0,324*	0,024
KYNA	- 0,595**	<0,001
3-HK	0,082	0,578
3-HAA	0,296*	0,041
KUIN	0,551**	<0,001
KYN/TRP	0,381**	<0,001

** p<0,001 *p<0,005

Spearman korelasyon analizinde ISI ile TRP ve ISI ile KYNA arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,074 ve p<0,001). PUKİ ile KYN, 3-HAA, KUIN ve KYN/TRP arasında pozitif korelasyon vardır (sırasıyla p=0,024, p=0,041 p<0,001 ve p<0,001). ISI ile 3-HK arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (p>0,005).

Tablo 3.7. Yaş ile KYN ve KYN/TRP arasındaki korelasyon

YAŞ	r	p
KYN	- 0,270*	0,046
KYN/TRP	- 0,281*	0,038

*p<0,005

Yaş ile KYN ve yaş ile KYN/TRP arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,046 ve p=0,038). Değerler Tablo 3.7 de yukarıda verilmiştir.

4.TARTIŞMA

Uyku bozukluğu, anksiyete ve depresyon olmak üzere birçok duygudurum bozukluklarının ayırt edici bir özelliğidir. TRP, 5-HT ve melatoninin öncül maddeleridir. Uyku, ruh hali, sirkadiyen ritim çeşitli birçok temel davranışın ve psikolojik işlevlerin modülasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir (van Lee ve ark 2018).

Bizim çalışmamızda uyku bozukluğunda triptofan-kinürenin metabolitleri düzeylerine bakılmıştır. TRP, KYN, KYNA, 3- HK, 3-HAA, KUIN ve KYN/TRP serum düzeyleri ölçülmüştür. PUKİ ve ISI ölçekleri kullanılmıştır. PUKİ ve ISI değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KYN ve KUIN hasta grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda TRP ve KYNA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlemlenmiştir.

TRP, homoeostatik bir mikrobiyotaya bağlı olarak bağırsak ile emilimi gerçekleşen esansiyel bir amino asittir. Vücutta serbest halde olan TRP'nin %95'i kinürenin metabolitleri ile TRP katabolitlerine dönüştürülmektedir. Kinürenin yoluna katılan TRP, esas görevi hücresel düzeyde enerji üretmek için NAD oluşumuna katılsada kinürenin yolunda oluşan diğer metabolitlerin birçoğu nöroaktif fonksiyona sahip ve sitokinler tarafından düzenlendiği ifade edilmiştir (Sales ve ark 2023). Xia ve ark (2021) kronik uyku bozukluğunda inflamatuar biyobelirteçler ile subjektif uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya toplam 65 kronik uyku bozukluğu olan hasta grubu ile iyi uyuyan 39 kontrol grubunu dahil etmişlerdir. Çalışmada uyku bozukluğu olan grup kontrol grubu ile kıyaslandığında TNF-α serum seviyesi yüksek olduğu bildirilmiştir (Xia ve ark 2021). Ren ve ark (2021) tarafından yapılan başka bir çalışmada kronik uyku bozukluğu olan bireylerde kan plazma düzeylerindeki adenozin ve bazı sitokinleri incelemişlerdir. Araştırmacılar, çalışmada 55 kronik uyku bozukluğu olan ve 55 sağlıklı birey seçmişlerdir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre adenozin seviyesini düşük, bazı sitokin seviyelerini (TNF- α, IL-1β, IL-2 ve IL-6) yüksek bulmuşlardır. Hasta grubunda PUKİ ile TNF- α, IL-1β ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Kronik uyku bozuluğu olan hasta grubunda yüksek sitokin seviyeleri uykusuzluk şiddeti ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir (Ren ve ark 2021). Çalışmamızda uyku bozukluğu olan grupta TRP seviyesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Kinürenin yolağı, travmatik beyin hasarının nöropatolojik ve nöropsikiyatrik sekellerini önlenmesi veya iyileştirilmesi için makul bir terapötik hedef olarak düşünülmektedir. Yaklaşımlardan biri inflamasyonu hedef alarak kinürenin yolağı aktivasyonunu önlemek şeklinde düşünülmektedir. Bununla birlikte, klinik öncesi bulgular, yüksek düzeylerde inflamatuar mediatörlerin varlığında bile kinürenin metabolizmasının aktivasyonunu bloke edilmesiyle, inflamasyonun depresojenik etkilerinin önlenebileceğini göstermektedir. Bu nedenden dolayı özellikle antiinflamatuar tedavilerin birincil duygudurum bozukluğu olan hastalarda ters etki yapabileceğine dair raporlar göz önüne alındığında, kinürenin yolağının daha doğrudan hedeflenmesi uygun olabileceğini düşünmüşlerdir (Meier ve Savitz 2022).

Van Lee ve ark (2018) tarafından yapılan uyku bozukluğu olan hamile bireylerde kinürenin yolağı metabolitleri düzeyleri incelenmiştir. Artmış plazma TRP seviyeleri, bilhassa anksiyete bulguları da olan katılımcılarda, ortak değişkenler için ayarlandığında doğum öncesi kötü uyku kalitesinin daha düşük prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Hamilelik sırasındaki TRP konsantrasyonları ile doğum sonrası uyku kalitesi veya zihinsel sağlık arasında herhangi bir ilişki gözlenmediği ifade edilmiştir. Daha yüksek plazma TRP seviyelerinin, özellikle anksiyete tanısı olanlarda hamilelik sırasında %12 daha az kötü uyku kalitesi prevalansı ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu bulgular hamilelik sırasında yeterli TRP konsantrasyonuna sahip olmanın önemini ortaya çıkarmıştır (van Lee ve ark 2018). Bizim bulgularımızla da uyumlu olarak yine bu çalışmada uyku bozukluğu ile TRP arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada PUKİ anketi kullanarak Kral Suud Üniversitesi öğrencileri arasında TRP tüketiminin uyku kalitesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Gruplar TRP tüketimi düşük (%42,6), orta (%47,5) ve yüksek (%76,2) olarak sınıflandırılmıştır. Riyad merkezli bu çalışmaya 22-25 yaş aralığında 122 üniversite öğrencisi katılmıştır. Mevcut sonuçlar, TRP içeren ürünler tüketen öğrencilerin, gece hiçbir aktivite yapmamaları koşuluyla daha iyi uyuduklarını ortaya koymuştur. Ancak bu çalışmada araştırmacılar, TRP tüketimi ile uyku bozuklukları arasında güçlü bir ilişki bulamadılarını ifade etmişlerdir (Alafif 2023).

REM uykusu sırasında büyük oranda hareketsiz olan ikinci ana hücre grubu, raphe çekireğinde bulunur. Bu sebepten 5-HT REM uykusunu inhibe ettiği öne sürülmektedir (de Jesus Cabeza ve ark 1994). Yapılan bir çalışmada 5-HT'nin uyku bozukluğu ile ilgili ilişkisini incelemek için 5-HT tüketen ilaç olan para-kloro-fenilalenin kullanılmıştır. İlaç hayvanlara yüksek dozda verildiğinde ilk olarak 3-4 gün süren uykusuzluğa neden olduğu bildirilmiştir. Fakat daha sonrası için ilaç verilmeye devam edildiğinde REM dışı uyku 1 hafta içinde %70 oranında normale döndüğü gözlemlenilmiştir. 5-HT seviyeleri ise hala %90-95 oranında tükendiği bildirilmiştir. Para-kloro-fenilalenin tedavisi kesildiğinde birkaç gün içerisinde REM uykusunun geri geldiği bildirilmiştir. Bunun yanısıra uyanıklılık ve NREM uykusu sırasında pontogenikulo-oksipital düzeyi artışı gözlemlemişlerdir. Pontogenikulo-oksipital düzeyi artışını serotonerjik hücrelerin baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (de Jesus Cabeza ve ark 1994).

Cho ve ark 2017 yılında depresyonda uyku bozukluğun, inflamasyon ve kinürenin metabolizması arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada depresyonda olan 68 kişi, önceden depresyonda olan 26 kişi ve hiç depresyona girmemiş 66 kişide uyku bozukluğu ile nörotoksik değişimleri incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda depresyonu olan bireylerin, hiç depresyona girmemiş ve daha önce depresyona girmiş bireylere göre daha fazla uyku bozukluğuna sahip olduğunu bildirmişlerdir. Tüm gruplarda uyku bozukluğu ile serum TRP ve KYNA seviyesinin azalması anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Tüm gruplarda uyku bozukluğu ile serum KYN/TRP seviyelerinde artışın anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Depresyonda olan grupta uyku bozukluğu ile artan CRP seviyesi anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Depresyonda olan grupta uyku bozukluğu ile serum KYNA/KUIN seviyesinin azalması anlamlı derecede negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, depresyonun uyku bozukluğuna ve kinürenin yolağı metabolitlerinin düzensizliğine katkı sağladığını bildirmişlerdir. Kinürenin yolağının depresyon ve uyku bozukluğunu birbirine bağlayan bir mekanizma olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada, uyku bozukluğu ile KUIN arasındaki ilişkinin, uyku bozukluğu ile depresyonda olan kişilerde gözlemlenen KYNA/KUIN azalması arasındaki ilişkiyi yönlendirdiği ifade edilmiştir (Cho ve ark 2017). Çalışmamızın bulguları ile yukarıdaki Cho ve ark. bulguları benzerlik göstermektedir.

Kinürenin metabolizmasındaki düzensizlik ile depresyon arasındaki ilişkinin nörotoksik KUIN'deki bir artıştan kaynaklandığını ifade etmişlerdir (Raison ve ark 2010). Nörotoksik olan KUIN, enerjinin karşılanmasında önemli rol oynadığı ifade edilmiştir (Moffett ve ark 2020). KUIN, astrositler ile glutamatın geri kazanımını inhibe edebilir ya da eksitotoksisiteye neden olan N-metil-D-aspartat reseptörünün agonisti olduğu bildirilmiştir. KUIN, kan-beyin bariyerinin bozulmasında, reaktif oksijen türlerinin oluşturulmasında, tau fosforilasyonunun aktif edilmesinde, hücre iskeletinin bozulmasında ve otofaji mekanizmasının bozulması dahil olmak üzere dokuz farklı mekanizma yoluyla nörotoksik etkilere neden olduğu ifade edilmiştir (Guillemin 2012). KUIN, astrositlerde proinflamatuar mediatörlerin üretimini indüklediği ve infulamatuar yanıtı güçlendirdiği bildirilmiştir (Guillemin ve ark 2003).

Kinürenin metabolizmasındaki düzensizlik ile depresyon arasındaki ilişkinin nöroprotektif KYNA'deki azalmadan kaynaklandığını ifade etmişlerdir (Raison ve ark 2010). Nöroprotektif olan KYNA, beyin omurilik sıvısında, beyin dokusunda ve periferal dokularda bulunduğu bildirilmiştir (Agudelo ve ark 2014). KYNA birkaç inflamatuar yolun baskılanmasında görev aldığı bildirilmiştir (Wang ve ark 2006). KYNA, ksenobiyotiklerin metabolizmasında görev alan bir transkripsiyon faktörü olan Ahr üzerindeki agonistik etkileri ile bağışıklık etkisinin düzenlenmesinde görevli olduğu ifade edilmiştir. Ahr sinyali, sitokin salınımının durdurulmasında görev aldığı bildirilmiştir (Opitz ve ark 2011). KYNA, lipit peroksidasyonu ve ROS oluşumunu önleyerek antioksidan özellikte olduğu ifade edilmiştir (Lugo-Huitrón ve ark 2011).

Riemann ve arkadaşları depresyon ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkinin tek yönlü olmadığını bildirmişlerdir. Yani, sadece uyku bozukluğu depresyonun tipik bir semptomu olmadığını aynı zamanda uyku bozukluğu depresyon için bağımsız risk olduğunu ifade etmişlerdir (Riemann ve ark 2001). Depresyon giderek hipokampal hacim azalmasına ve glial hücre kaybı gibi bölgesel anormalikler ile karakterize edilen nöropatolojik bir durum olduğu bildirilmiştir (Manji ve ark 2001). Kinürenin metabolitlerinin depresyondaki olası nörotoksik etkileri ile tutarlı olarak Savitz ve ark. yaptığı çalışmada depresyonlu hastalarda KYNA/KUIN ile hipokampal hacim arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Savitz ve ark 2015). Uyku bozukluğu depresyon için iyi bilinen bir risk faktörü olduğu ve uyku bozukluklarının nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde katkıda bulunduğu ifade

edilmiştir (Abbott ve Videnovic 2016). Uyku bozukluğu kinürenin metabolitlerinin nörotoksik etkileri ile depresyon patofizyolojine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Depresyon sistemik inflamasyonu arttırması ile kinürenin yolunu aktive ederek uyku bozukluğuna yol açabileceği ifade edilmiştir. Depresyon ve inflamasyon birbirini iki yönlü etkilediği bu yüzden uykuyu homeostatik olarak düzenleyebileceği ifade edilmiştir (Cho ve ark 2017).

Yapılan çalışmada ilaç kulanmamış ilk atak geçiren şizofreni hastalarında plazma kinürenin yolağı metabolitleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada 15 ilk atak geçiren ilaç kullanmamış şizofreni hastası ile 15 sağlıklı kişiden oluştuğu bildirilmiştir. Hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre plazma KYNA düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı derecede bir azalma olduğu bildirilmiştir. Plazma TRP ve KYN seviyeleri hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını gözlemlemişlerdir. Remisyon aşamasında, hasta grubunun sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında plazma TRP seviyeleri anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Remisyon aşamasında, hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre plazma KYNA seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmiştir (Petronijevic ve ark 2023). Çalışmamızın bulguları ile yukarıdaki Petronijevic ve ark. bulguları benzerlik göstermektedir.

Majör depresif bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, majör depresif bozukluk tanısı almış grubun sağlıklı kontrolere göre kıyaslandığında, plazma TRP düzeyleri anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla plazma KYN/TRP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Majör depresif bozukluk tanısı alan hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre plazma KYNA düzeyleri ve plazma KYNA/KUIN oranları anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre KUIN, 3-HK ve 3-HAA düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir (Sales ve ark 2023).

Yapılan çalışmada majör depresyonda azalmış plazma triptofan seviyelerini incelemişlerdir. Depresyon tanısı almış 12 hasta ve 12 sağlıklı kontrol grubunda plazma TRP seviyesi ölçülmüştür. Depresyonlu hastalarda kontrol gurubuna göre toplam TRP'nin nötr amino asitlere oranının azalması, beyindeki TRP miktarının azalmış olabileceğini ifade etmişlerdir. Depresyonlu hastalarda plazma TRP seviyeleri ile kontrol grubuna intravenöz yoldan verilen TRP'ye verilen nöroendokrin yanıt

arasında anlamlı herhangi bir ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir (Cowen ve ark 1989). Bizim çalışmamızda uyku bozukluğu ile TRP düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit ettik.

Obezite ve apnenin sistematik inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda triptofan-kinürenin düzeylerine bakılmıştır. Triptofan-kinürenin yolağı metabolitlerinin düzeylerini değerlendirilmek için çalışma grubu oluşturmuşlardır (I. Grup kontrol, II. Grup hafif obstrüktif apne sendromlu hasta, III. Grup orta-şiddetli apne sendromlu hasta). Grupların hiçbirinde IDO aktivitesi artmadığını gözlemlenmiştir. IDO ekspresyonu iltihaplanma, yaralanma, enfeksiyon veya tümör büyümesiyle intihaplanmanın tetiklenmesine bağlı olarak arttığını ifade edilmiştir. Fakat çalışmada artan inflamasyon ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki bulamadıklarını ifade etmişlerdir. İki cinsiyette de serum TRP ile serum KYN/TRP arasında anlamlı derecede negatif bir ilişki bulmuşlardır. Grupların hepsinde serum KYN ile negatif bir ilişki gösterdiği fakat anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (Şemsi ve ark 2022).

Malhotra ve ark. (2017) arkadaşları kronik hemodiyaliz hastalarında triptofan-kinürenin yolağı metabolit düzeylerinin uyku, depresyon ve fiziksel olmayan yorgunluk arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hemodiyaliz hastalarında kontrole göre serum TRP seviyesinin anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Hemodiyaliz hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum KYN seviyesi anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu yüksek KYN seviyeleri, depresyon ve yorgunlukla ilişkilendirilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında artan TRP katabolizmasının biyolojik ve fonksiyonel bulgularını araştıran daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilimiştir (Malhotra ve ark 2017). Çalışmamızın TRP ve KYN bulguları ile yukarıdaki Malhotra ve ark. bulguları benzerlik göstermektedir. Önceki çalışmalar ve bu çalışmadaki yüksek KYN seviyesi depresyon ve yorgunlukla ilişkilendirilmiş olup uyku bozukluğu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Zuo ve ark (2016) Hordaland Sağlık çalışmasına katılan kanser, kardiyovasküler hastalık ve diyabet tanısı almış katılımcılarda tüm nedenlere özgü mortalite belirleyicilerini değerlendirmek için neopterin, CRP, TRP, KYN/TRP ve kinürenin metabolitleri plazma (KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, AA ve QA) düzeylerini incelemişlerdir. Çalışma popülasyonu, 1925-1927 ve 1950-1951 yıllarında doğan ve

1992-1993 yıllarında Hordaland homosistein çalışmasına katılan 7.051 erkek ve kadından oluşturmuşlardır. İnflamatuar belirteçler (CRP, neopterin ve KYN/TRP), 3-HK ve AA düzeylerinin tüm nedenlere bağlı ölümler ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca plazma TRP ve QA düzeylerinin tüm nedenlere bağlı ölümler ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. KYNA ve 3-HAA hariç diğer belirteçlerin kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (Zuo ve ark 2016).

Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji hastalarında yapılan çalışmada kinürenin yolağı metabolit düzeyleri incelenmiştir. Çalışmaya 49 kronik yorgunluk sendromu olan hasta, 57 fibromiyalji tanısı olan hasta ve 54 sağlıklı kontrol grubu ile yapmışlardır. Kronik yorgunluk sendromu olan hasta grubunda fibromiyalji hastalığı olan gruba göre serum KUIN seviyesi anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Nöroprotektif oran nedeniyle serum KYNA/KUIN düzeyleri kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Serum KYNA/3-HK düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında fibromiyalji hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Bu düşük serum KYNA/3-HK düzeyi, artan ağrı semptomlarıyla ilişkilendirmişlerdir. Yorgunluk ve ağrı AA, KUIN ve KAT II enzim aktivitesi ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (Groven ve ark 2021). Çalışmamızda uyku bozukluğu ile KUIN arasında pozitif korelasyon bulundu.

Fahmi ve ark. tarafından 2023 yılında yapılan bu çalışmada kinürenin yolağı metabolitlerinin multipl skleroz hastalıklarının patogenezindeki ve ilerlemesindeki rolü incelenmiştir. Kinürenin yolağı metabolitlerinin düzensizliği farklı multipl skleroz türleriyle ilişkili olduğunu ve multipl skleroz hastalığının ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Nörotoksik KUIN ve 3-HK, beyin hücresi fonksiyon bozukluğuna ve beyin hücresi ölümüne neden olması sebebiyle multipl sklerozun patogenezine ve hastalığın ilerlemesine neden olacak nöronların eksitotoksisitesi ile ilişkişi olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca multipl sklerozun klinik seyri ve hastalık aktivitesinin, kinürenin yolağı metabolitlerinin seviyesindeki değişikliklerle ve metabolitlerin (KUIN/KYNA) oranındaki değişikliklerle ilişkisi bulunduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar tarafından kinürenin yolağı metabolitlerinin, multipl skleroz hastalığının yönetimi için umut verici bir terapötik hedefin yanı sıra, klinik seyrin ve

multipl skleroz hastalığının ilerlemesinin öngörülmesi için potansiyel biyobelirteç olabileceğini ifade etmişlerdir (Fahmi ve Farouk 2023).

Wang ve ark. (2023) alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde triptofan-kinürenin metabolitleri düzeyini incelenmiştir. Alkol kullanım bozukluğu olan grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum KYN ile KYN/TRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Alkol kullanım bozukluğu olan grupta sağlıklı kontrollere kıyasla serum KYNA seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde kinürenin yolağı metabolitleri düzeylerinde artış olduğu ve potansiyel olarak nöroprotektif olan KYNA değerlerinde azalma olduğunu ifade etmişlerdir (Wang ve ark 2023).

Vidal ve ark. 2020 yılında yapılan bu çalışmada, alkol kullanım bozukluğu tanısı almış 130 hasta grubu ve alkolden uzak duran 80 kontrol grubu ile triptofan-kinürenin metabolitleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Plazma TRP düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında erkek alkol kullanım bozuklukluğu olan hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak kadın alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre plazma TRP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. KYN ve KYNA seviyeleri alkol kullanım bozukluğu tanısıyla istatiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, alkol kullanım bozukluğu olan hastalar kontroller ile kıyaslandığında plazma KYN konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre plazma KYNA konsantrasyonları anlamlı derecede düşük olduğu ifade edilmiştir. Kinürenin yolağı metabolitlerinin doğrudan alkol kullanım bozukluğu ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Vidal ve ark 2020).

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda insomnia tanısı almış kişilerde triptofan-kinürenin yolağı metabolitleri düzeyleri araştırılmıştır. Bu bağlamda TRP, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, KUIN ve KYN/TRP düzeyleri ölçülmüştür. Hastalığın tanı, teşhis ve tedavisinde biyobelirteç olup olmacağı incelenmiştir.

Spearman korelasyon analizi kullanmış olup PUKİ ile TRP ve PUKİ ile KYNA arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. PUKİ ile KYN, KUIN ve KYN/TRP arasında pozitif korelasyon vardır. ISI ile TRP ve ISI ile KYNA arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bağlamda TRP ve KYNA metabolitleri hastalığın teşhisinde gelecek vadettiğini düşünmekteyiz.

Literatürde, uyku bozukluğu olan hastalarda PUKİ ve ISI ölçeği de kullanılarak TRP- KYN yolu ve metabolitleri ile aralarındaki korelasyonu araştıran başka herhangi bir çalışmaya denk gelmedik. Bizim yaptığımız çalışma bu bağlamda yapılan ilk araştırmadır. Bilhassa kinürenin yolağı nöropsikiyatrik zararları önlemek veya iyileştirmek için geçerli bir terapötik hedef olabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma uyku bozukluğu ile kinürenin metabolizmasının nörotoksik etkisi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Kinürenin metabolizmasındaki değişiklikler, uyku bozukluğunun hem gelişimine hem de nüksetmesine zemin hazırlayan bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca uyku bozukluğu, depresyon ve inflamasyon arasındaki karşılıklı etkiler göz önüne alındığında, uyku bozukluğunun kinürenin metabolizması düzensizliğine ve depresyona katkı sağladığı düşünülmektedir.

Daha fazla hasta popülasyonu ile yapılacak olan çalışmalarda uyku bozukluğu olan hastaların triptofan-kinürenin yolu araştırılarak oluşan inflamasyon nedeninin netleştirilmesinde önemli bir adım olacaktır.

6.KAYNAKLAR

Abbott SM, Videnovic A, 2016. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease. Nature and science of sleep, 55-61.

Abdulkadiroğlu Z, Bayramoğlu F, İlhan N, 1997. Uyku ve uyku bozuklukları. Genel Tıp Dergisi, 7, 3, 161-6.

Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, Correia JC, Izadi M, Bhat M, Schuppe-Koistinen I, Pettersson AT, Ferreira DMS, Krook A, Barres R, Zierath JR, Erhardt S, Lindskog M, Ruas JL, 2014. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. Cell, 159, 1, 33-45.

Alafif N, 2023. Association between consumption of tryptophan with sleep quality in King Saud University students. Journal of King Saud University-Science, 103046.

Altevogt BM, Colten HR, 2006. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem.

Amihăesei IC, Mungiu OC, 2012. Main neuroendocrine features and therapy in primary sleep troubles. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 116, 3, 862-6.

Aroke EN, Wiggins AM, Hobson JM, Srinivasasainagendra V, Quinn T, Kottae P, Tiwari H, Sorge RE, Goodin B, 2023. The Pace of Biological Aging Helps Explain the Association Between Insomnia and Chronic Low Back Pain. Mol Pain, 17448069231210648.

Badawy AA, Dougherty DM, 2016. Assessment of the Human Kynurenine Pathway: Comparisons and Clinical Implications of Ethnic and Gender Differences in Plasma Tryptophan, Kynurenine Metabolites, and Enzyme Expressions at Baseline and After Acute Tryptophan Loading and Depletion. Int J Tryptophan Res, 9, 31-49.

Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D, 2011. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. Journal of affective disorders, 135, 1-3, 10-9.

Bastien CH, Vallières A, Morin CM, 2001. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep medicine, 2, 4, 297-307.

Benbir G, Demir AU, Aksu M, Ardic S, Firat H, Itil O, Ozgen F, Yılmaz H, Karadeniz D, 2015. Prevalence of insomnia and its clinical correlates in a general population in Turkey. Psychiatry Clin Neurosci, 69, 9, 543-52.

Berger M, Gray JA, Roth BL, 2009. The Expanded Biology of Serotonin. Annual Review of Medicine, 60, 1, 355-66.

Braidy N, Guillemin GJ, Mansour H, Chan-Ling T, Grant R, 2011. Changes in kynurenine pathway metabolism in the brain, liver and kidney of aged female Wistar rats. The FEBS Journal, 278, 22, 4425-34.

Breda C, Sathyasaikumar KV, Sograte Idrissi S, Notarangelo FM, Estranero JG, Moore GG, Green EW, Kyriacou CP, Schwarcz R, Giorgini F, 2016. Tryptophan-2, 3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113, 19, 5435-40.

Buysse DJ, 2008. Chronic insomnia. American journal of psychiatry, 165, 6, 678-86.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ, 1989. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research, 28, 2, 193-213.

Carskadon MA, Dement WC, 2011. Chapter 2 - Normal Human Sleep: An Overview. In: Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition). Eds: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 16-26.

Chen Y, Guillemin GJ, 2009. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy States. Int J Tryptophan Res, 2, 1-19.

Cho HJ, Savitz J, Dantzer R, Teague TK, Drevets WC, Irwin MR, 2017. Sleep disturbance and kynurenine metabolism in depression. Journal of psychosomatic research, 99, 1-7.

Chokroverty S, 2010. Overview of sleep & sleep disorders. Indian J Med Res, 131, 126-40.

Chokroverty S, Bhat S, 2017. An overview of sleep medicine. Oxford Textbook of Sleep Disorders, 7.

Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S, 2020. Chapter Five - Tryptophan in health and disease. In: Advances in Clinical Chemistry. Eds: Makowski GS: Elsevier, p. 165-218.

Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S, 2020. Tryptophan in health and disease. Advances in clinical chemistry, 95, 165-218.

Correia AS, Vale N, 2022. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. International Journal of Molecular Sciences, 23, 15, 8493.

Cowen P, Parry-Billings M, Newsholme E, 1989. Decreased plasma tryptophan levels in major depression. Journal of affective disorders, 16, 1, 27-31.

Đbrahim Hakkı B, BĐCAN A, 2007. Uyku fizyolojisi. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci, 3, 23, 1-6.

de Jesus Cabeza R, Zoltoski RK, Gillin JC, 1994. 4 - Biochemical Pharmacology of Sleep. In: Sleep Disorders Medicine. Eds: Chokroverty S: Butterworth-Heinemann, p. 37-56.
Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V, 2021. Measuring Subjective Sleep Quality: A Review. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18, 3, 1082.
Fahmi RM, Farouk EA, 2023. Kynurenines Metabolites as Biomarkers for Progression in Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 71, 104276.
Fernstrom JD, 2012. Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans. The Journal of nutrition, 142, 12, 2236S-44S.
Genç S, Dikmen N, 2017. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (Icsd-3): Icsd-3 İle Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflamasındaki Değişiklikler. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 8, 31, 23-31.
Germano IM, Pitts LH, Meldrum BS, Bartkowski HM, Simon RP, 1987. Kynurenate inhibition of cell excitation decreases stroke size and deficits. Ann Neurol, 22, 6, 730-4.
Grahame-Smith DG, 1988. Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT). QJM, 67, 3, 459-66.
Grandner MA, 2022. Sleep, Health, and Society. Sleep Medicine Clinics, 17, 2, 117-39.
Groven N, Reitan SK, Fors EA, Guzey IC, 2021. Kynurenine metabolites and ratios differ between Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and healthy controls. Psychoneuroendocrinology, 131, 105287.
Guillemin GJ, 2012. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. Febs j, 279, 8, 1356-65.
Guillemin GJ, Croitoru-Lamoury J, Dormont D, Armati PJ, Brew BJ, 2003. Quinolinic acid upregulates chemokine production and chemokine receptor expression in astrocytes. Glia, 41, 4, 371-81.
Hale L, Troxel W, Buysse DJ, 2020. Sleep Health: An Opportunity for Public Health to Address Health Equity. Annual Review of Public Health, 41, 1, 81-99.
Hsu C-N, Tain Y-L, 2020. Developmental programming and reprogramming of hypertension and kidney disease: Impact of tryptophan metabolism. International journal of molecular sciences, 21, 22, 8705.
Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH, 2015. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. Sleep Medicine Reviews, 22, 23-36.
Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M, 2009. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. Sleep Medicine Reviews, 13, 5, 363-77.
Jaiswal SJ, Owens RL, Malhotra A, 2017. Raising awareness about sleep disorders. Lung India, 34, 3, 262-8.
Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA, 2000. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 747, 1-2, 33-48.
Kema IP, de Vries EGE, Muskiet FAJ, 2000. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 747, 1, 33-48.
King NJ, Thomas SR, 2007. Molecules in focus: indoleamine 2,3-dioxygenase. Int J Biochem Cell Biol, 39, 12, 2167-72.
Krystal AD, Edinger JD, 2008. Measuring sleep quality. Sleep medicine, 9, S10-S7.
Leger D, Bayon V, Ohayon MM, Philip P, Ement P, Metlaine A, Chennaoui M, Faraut B, 2014. Insomnia and accidents: cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries. Journal of sleep research, 23, 2, 143-52.
Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ, 2015. The pathophysiology of insomnia. Chest, 147, 4, 1179-92.
Liang Y, Xie S, He Y, Xu M, Qiao X, Zhu Y, Wu W, 2022. Kynurenine Pathway Metabolites as Biomarkers in Alzheimer's Disease. Disease Markers, 2022, 1-15.
Lichstein K, Durrence H, Taylor D, Bush A, Riedel B, 2003. Quantitative criteria for insomnia. Behaviour research and therapy, 41, 4, 427-45.
Lugo-Huitrón R, Blanco-Ayala T, Ugalde-Muñiz P, Carrillo-Mora P, Pedraza-Chaverrí J, Silva-Adaya D, Maldonado PD, Torres I, Pinzón E, Ortiz-Islas E, López T, García E, Pineda B, Torres-Ramos M, Santamaría A, La Cruz VP, 2011. On the antioxidant properties of kynurenic acid: free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress. Neurotoxicol Teratol, 33, 5, 538-47.
Mai E, Buysse DJ, 2008. Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. Sleep Med Clin, 3, 2, 167-74.
Malhotra R, Persic V, Zhang W, Brown J, Tao X, Rosales L, Thijssen S, Finkelstein FO, Unruh ML, Ikizler A, 2017. Tryptophan and kynurenine levels and its association with sleep, nonphysical fatigue, and depression in chronic hemodialysis patients. Journal of Renal Nutrition, 27, 4, 260-6.
Manji HK, Drevets WC, Charney DS, 2001. The cellular neurobiology of depression. Nature medicine, 7, 5, 541-7.
Meier TB, Savitz J, 2022. The kynurenine pathway in traumatic brain injury: Implications for psychiatric outcomes. Biological Psychiatry, 91, 5, 449-58.

Moffett JR, Arun P, Puthillathu N, Vengilote R, Ives JA, Badawy AA, Namboodiri AM, 2020. Quinolinate as a Marker for Kynurenine Metabolite Formation and the Unresolved Question of NAD(+) Synthesis During Inflammation and Infection. Front Immunol, 11, 31.
Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A, 2016. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. Sleep medicine reviews, 25, 52-73.
Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H, 2011. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. Sleep, 34, 5, 601-8.
Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, Ayas NT, Strohl KP, Gozal D, Malhotra A, 2015. An Official American Thoracic Society Statement: The Importance of Healthy Sleep. Recommendations and Future Priorities. Am J Respir Crit Care Med, 191, 12, 1450-8.
Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, Dauvilliers Y, Ferri R, Fung C, Gozal D, Hazen N, Krystal A, Lichstein K, Mallampalli M, Plazzi G, Rawding R, Scheer FA, Somers V, Vitiello MV, 2017. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. Sleep Health, 3, 1, 6-19.
Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, Ott M, Tritschler I, Trump S, Schumacher T, Jestaedt L, Schrenk D, Weller M, Jugold M, Guillemin GJ, Miller CL, Lutz C, Radlwimmer B, Lehmann I, von Deimling A, Wick W, Platten M, 2011. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. Nature, 478, 7368, 197-203.
Palego L, Betti L, Rossi A, Giannaccini G, 2016. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. J Amino Acids, 2016, 8952520.
Pengo MF, Won CH, Bourjeily G, 2018. Sleep in Women Across the Life Span. Chest, 154, 1, 196-206.
Petronijevic N, Markovic M, Stasevic M, Ristic S, Bogosavljevic MV, Stojkovic T, Zivkovic M, Karlicic IS, Poznanovic ST, Nikolic T, 2023. Plasma kynurenine pathway alterations in drug-naive first episode schizophrenia patients. Neuroscience Applied, 2, 103595.
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.
Popova NK, 2008. From gene to aggressive behavior: The role of brain serotonin. Neuroscience and Behavioral Physiology, 38, 5, 471-5.
Qin Y, Wang N, Zhang X, Han X, Zhai X, Lu Y, 2018. IDO and TDO as a potential therapeutic target in different types of depression. Metab Brain Dis, 33, 6, 1787-800.
Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, Spivey JR, Saito K, Miller AH, 2010. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-α: relationship to CNS immune responses and depression. Molecular psychiatry, 15, 4, 393-403.
Ren C-Y, Rao J-X, Zhang X-X, Zhang M, Xia L, Chen G-H, 2021. Changed signals of blood adenosine and cytokines are associated with parameters of sleep and/or cognition in the patients with chronic insomnia disorder. Sleep Medicine, 81, 42-51.
Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM, 2009. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. International Journal of Tryptophan Research, 2, IJTR.S2129.
Riemann D, Berger M, Voderholzer U, 2001. Sleep and depression — results from psychobiological studies: an overview. Biological Psychology, 57, 1, 67-103.
Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GAW, Lowry CA, 2006. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. Expert Reviews in Molecular Medicine, 8, 20, 1-27.
Saddichha S, 2010. Diagnosis and treatment of chronic insomnia. Ann Indian Acad Neurol, 13, 2, 94-102.
Sales PM, Schrage E, Coico R, Pato M, 2023. Linking nervous and immune systems in psychiatric illness: A meta-analysis of the kynurenine pathway. Brain Research, 1800, 148190.
Salminen A, 2022. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) and kynurenine pathway in the regulation of the aging process. Ageing Research Reviews, 75, 101573.
Sánchez A, Calpena AC, Clares B, 2015. Evaluating the oxidative stress in inflammation: role of melatonin. International journal of molecular sciences, 16, 8, 16981-7004.
Sandyk R, 1992. L-tryptophan in neuropsychiatry disorders: a review. International journal of neuroscience, 67, 1-4, 127-44.
Savitz J, 2020. The kynurenine pathway: a finger in every pie. Molecular psychiatry, 25, 1, 131-47.

Savitz J, Drevets WC, Smith CM, Victor TA, Wurfel BE, Bellgowan PS, Bodurka J, Teague TK, Dantzer R, 2015. Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder. Neuropsychopharmacology, 40, 2, 463-71.

Schmidt SV, Schultze JL, 2014. New insights into IDO biology in bacterial and viral infections. Frontiers in immunology, 5, 384.

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.

Smith AK, Simon JS, Gustafson EL, Noviello S, Cubells JF, Epstein MP, Devlin DJ, Qiu P, Albrecht JK, Brass CA, 2012. Association of a polymorphism in the indoleamine-2, 3-dioxygenase gene and interferon-α-induced depression in patients with chronic hepatitis C. Molecular psychiatry, 17, 8, 781-9.

Stone TW, Perkins MN, 1981. Quinolinic acid: A potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. European Journal of Pharmacology, 72, 4, 411-2.

Şemsi R, İriz A, Dinçel AS, 2022. Tryptophan and kynurenine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. In: Biophotonics, Tryptophan and Disease. Eds: Elsevier, p. 131-4.

Terakata M, Fukuwatari T, Kadota E, Sano M, Kanai M, Nakamura T, Funakoshi H, Shibata K, 2013. The Niacin Required for Optimum Growth Can Be Synthesized from L-Tryptophan in Growing Mice Lacking Tryptophan-2,3-Dioxygenase1–3. The Journal of Nutrition, 143, 7, 1046-51.

Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M, 2002. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.(Commentary). Journal of the american dietetic association, 102, 11, 1621-31.

van Lee L, Cai S, Loy SL, Tham EK, Yap FK, Godfrey KM, Gluckman PD, Shek LP, Teoh OH, Goh DY, 2018. Relation of plasma tryptophan concentrations during pregnancy to maternal sleep and mental well-being: The GUSTO cohort. Journal of affective disorders, 225, 523-9.

Vidal R, García-Marchena N, O'Shea E, Requena-Ocaña N, Flores-López M, Araos P, Serrano A, Suárez J, Rubio G, de Fonseca FR, 2020. Plasma tryptophan and kynurenine pathway metabolites in abstinent patients with alcohol use disorder and high prevalence of psychiatric comorbidity. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 102, 109958.

Wang J, Simonavicius N, Wu X, Swaminath G, Reagan J, Tian H, Ling L, 2006. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. J Biol Chem, 281, 31, 22021-8.

Wang X-F, Wang H-S, Wang H, Zhang F, Wang K-F, Guo Q, Zhang G, Cai S-H, Du J, 2014. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in immune tolerance: focus on macrophage polarization of THP-1 cells. Cellular immunology, 289, 1-2, 42-8.

Wang Z, Huang S, Li L, Wen Y, Shang D, 2023. Kynurenine metabolite changes in individuals with alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis. Drug and Alcohol Dependence, 110821.

Wickboldt AT, Bowen AF, Kaye AJ, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD, 2012. Sleep physiology, abnormal States, and therapeutic interventions. Ochsner J, 12, 2, 122-34.

Wu W, Nicolazzo JA, Wen L, Chung R, Stankovic R, Bao SS, Lim CK, Brew BJ, Cullen KM, Guillemin GJ, 2013. Expression of tryptophan 2, 3-dioxygenase and production of kynurenine pathway metabolites in triple transgenic mice and human Alzheimer's disease brain. PloS one, 8, 4, e59749.

Xia L, Zhang P, Niu J-W, Ge W, Chen J-T, Yang S, Su A-X, Feng Y-Z, Wang F, Chen G, 2021. Relationships between a range of inflammatory biomarkers and subjective sleep quality in chronic insomnia patients: A clinical study. Nature and Science of Sleep, 1419-28.

Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, Feng Y, Liu W, Yu F, 2017. A review of sleep disorders and melatonin. Neurological Research, 39, 6, 559-65.

Yamasuge W, Yamamoto Y, Fujigaki H, Hoshi M, Nakamoto K, Kunisawa K, Mouri A, Nabeshima T, Saito K, 2019. Indoleamine 2,3-dioxygenase 2 depletion suppresses tumor growth in a mouse model of Lewis lung carcinoma. Cancer Sci, 110, 10, 3061-7.

Yasugaki S, Hayashi Y, Lazarus M, 2023. NREM-REM sleep regulation. In: Encyclopedia of Sleep and Circadian Rhythms (Second Edition). Eds: Kushida CA. Oxford: Academic Press, p. 128-36.

Yuasa HJ, Takubo M, Takahashi A, Hasegawa T, Noma H, Suzuki T, 2007. Evolution of vertebrate indoleamine 2,3-dioxygenases. J Mol Evol, 65, 6, 705-14.

Zisapel N, 2007. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. Cell Mol Life Sci, 64, 10, 1174-86.

Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, Eussen SJ, Vollset SE, Nygård O, Midttun Ø, Theofylaktopoulou D, Meyer K, Tell GS, 2016. Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: the Hordaland Health Study. American journal of epidemiology, 183, 4, 249-58.

7.EKLER

EK-A Gönüllü Onam Formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ *

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI): "**İnsomnia Hastalarında Serum Triptofan-Kinürenin Yolağı Metabolit Düzeylerinin Araştırılması**"

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?:

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalanmanız için size bu "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" verilecektir. Katılmaya karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

Aynı şekilde, çalışmayı yürüten Doktor ("Çalışma Doktoru") çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve çalışmadan çıkarılabilirsiniz.

Çalışmadan çıkarılmanız; çalışmaya katılmaya uygunluk kriterlerine artık uymamanız veya herhangi bir şekilde sağlığınızın riske girmesi nedeniyle, doktorunuzun çalışmada yer almanızı durdurmaya karar vermesi durumunda veya araştırıcılar sizinle artık temasa geçemediği durumlarda söz konusu olacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Uyku bozukluğu, inflamasyon ve depresyon arasında ilişki gösterilmiş olmasına rağmen, bu patolojileri birbirine bağlayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Kinürenin metabolizmasının, inflamasyon ve depresyonu birbirine bağlayan anahtar bir mekanizma olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Enflamasyon, kinurenin yolağını aktive

ederek, potansiyel olarak nörotoksik metabolitler olan 3-hidroksikinürenin ve quinolinik asit düzeylerinde artışa ve nöroprotektif bir bileşik olan kinurenik asit düzeylerinde azalmaya yol açar. Kinürenin metabolitlerinin düzeylerindeki bu dengesizlik depresyon ile ilişkilendirilmiştir, ancak uyku bozukluğu ile ilgili olarak hiçbir zaman incelenmemiştir. Dolayısıyla bizim bu çalışmadaki amacımız hastanemiz psikiyatri polikliniğine başvuran uyku bozukluğu olan bireylerden ve yine aynı polikliniğe gelmiş olup herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan sağlıklı bireylerden rutin tetkikler için alınan kan örneklerinden analizi tamamlanıp tıbbi atık olarak kalan numunelerde serum triptofan, kinürenin, 3-hidroksikinürenin, 3-hidroksiantranilik asit, quinolinik asit ve kinürenik asit düzeylerini ölçmektir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Polikliniğimize kontrol amaçlı başvurduğunuz sırada rutin kontrol amaçlı kan alma işlemi sırasında alınan kandan arta kalan serum örneğinden çalışma gerçekleştirilecektir.

Kan alma işlemi, kan alma ünitesinde, uzman hemşire tarafından gerçekleştirilecektir. Uygun kolunuza turnike bağlanacak ve uygun damarınızdan kan alınacaktır. Kan alma işlemi Vacutainer adını verdiğimiz ve tüm kan alınan hastalara uygulanan bir sistem ile olacaktır. Bu sayede sadece iğnenin damara girdiği anda hafif bir acı hissedeceksiniz. Ayrıca iğne damardan çıkarıldıktan sonra hemşirenin tavsiyesi doğrultusunda parmağınızı 2-3 dakika kan alınan damar üzerine basarak kanamanın devam etmesini ve kolunuzun morarmasını da önlemiş olacaksınız. İsteğiniz dışında kendinize ait herhangi bir bireysel veri paylaşımı yapılmayacaktır.

Rutin biyokimyasal tarama testleriniz için 8 saatlik açlık sonrası sabah aç karnına kolunuzdan kan alma işlemi yapılacaktır. Polikliniğimize kontrol amaçlı başvurduğunuz sırada rutin kontol amaçlı kan alma işlemi sırasında alınan kandan arta kalan serum örneğinden çalışma gerçekleştirilecektir. Ekstra bir kan örneği alınmayacaktır.

Kan alma işlemi, kan alma ünitesinde, uzman hemşire tarafından gerçekleştirilecektir. Uygun kolunuza turnike bağlanacak ve uygun damarınızdan kan alınacaktır. Kan alma işlemi Vacutainer adını verdiğimiz ve tüm kan alınan hastalara uygulanan bir sistem ile olacaktır. Bu sayede sadece iğnenin damara girdiği anda hafif bir acı hissedeceksiniz. Ayrıca iğne damardan çıkarıldıktan sonra hemşirenin tavsiyesi doğrultusunda parmağınızı 2-3 dakika kan alınan damar üzerine basarak kanamanın devam etmesini ve kolunuzun morarmasını da önlemiş olacaksınız. İsteğiniz dışında kendinize ait herhangi bir bireysel veri paylaşımı yapılmayacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir. (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir.) Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Kan alınma işlemi sırasında baş dönmesi, göz kararması veya bulantı gibi şikayetleriniz olabilir. Bu şikayetler geçici olup kan alma işlemi sonrası hemen ayağa kalkmayıp 5-10 dakika dinlenme ile geçecektir. Tıbbi müdahale gerektiği taktirde sizden herhangi bir ücret talep edilmeksizin gerekli tıbbi destek araştırma doktorunuz tarafından sağlanacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışmadan elde edeceğimiz bilgilerle Türk toplumunda "**İnsomnia Hastalarında Serum Triptofan-Kinürenin Yolağı Metabolit Düzeylerinin Araştırılması**" yapılacak olup, tanı tekniklerinin ve ileride geliştirilebilecek farklı tedavilerin belirlenmesi için bir altyapı sağlanmış olacaktır. Ayrıca değerlendirme sonucu talep edildiğinde katılımcı ile sözel olarak paylaşılacak olup, kan sonuçları verileri hakkında geribildirim yapılacaktır. Bu çalışma ile elde edilecek veriler sayesinde kupa tedavisinin etkilerine yönelik bilgiler saptanabilecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğimin veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğimin bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmanız size ek bir maliyeti yoktur. Ayrıca size ek bir ödeme yapılmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ("Çalışma Verileri") toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızdan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SONUNDA BANA BİLGİ VERİLECEK Mİ?

Talep ettiğinizde değerlendirme sonuçlarınız sözel olarak sizinle paylaşılacak olup, size geribildirim yapılacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER

Dr. Arş. Gör. Duygu ERYAVUZ ONMAZ: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. KONYA adresinden veya xxxxxxxxxx cep numaralı telefondan başvurabilirsiniz.

Prof. Dr. Fatma Hümeyra Yerlikaya Aydemir: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. KONYA adresinden veya xxxxxxxxxxx cep numaralı telefondan başvurabilirsiniz.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir. Alınan kan örneğimin aşağıdaki koşullarda kullanılmasına izin veriyorum. (Aşağıdaki şıklardan yalnız birini seçiniz)

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin araştırma konusu ile bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum. Ancak, farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum. Gelecekte yapılması olası her türlü genetik ve biyokimyasal çalışmada da isimsizleştirilerek kullanılmasını onaylıyorum.

Hastanın adresi :

Hastanın telefonu :

Hastanın Adı Soyadı : *İmzası* *Tarih*

Vasinin Adı Soyadı : *İmzası* *Tarih*

Vasinin adresi ve telefonu :

Rıza alım işlemine başından

Sonuna kadar tanıklık eden

Adı Soyadı Görevi *İmzası* *Tarih*

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı Soyadı *İmzası* *Tarih*

* **Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

EK-B Etik Kurul Kararı

EK-C PUKİ Ölçeği

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____

2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?_____ dakika

3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____

4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____saat

5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	❑0	❑1	❑2	❑3
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	❑0	❑1	❑2	❑3
c	Tuvalete gittiniz	❑0	❑1	❑2	❑3
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	❑0	❑1	❑2	❑3
e	Aşırı derecede üşüdünüz	❑0	❑1	❑2	❑3
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	❑0	❑1	❑2	❑3
g	Kötü rüyalar gördünüz	❑0	❑1	❑2	❑3
h	Ağrı duydunuz	❑0	❑1	❑2	❑3
i	Diğer nedenler	❑0	❑1	❑2	❑3
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	❑0	❑1	❑2	❑3

6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

❑0 Çok iyi ❑1 Oldukça iyi ❑2 Oldukça kötü ❑3 Çok kötü

7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

❑0 Hiç ❑1 Haftada 1'den az ❑2 Haftada 1 - 2 kez ❑3 Haftada 3'ten çok

8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

❑0 Hiç ❑1 Haftada 1'den az ❑2 Haftada 1 - 2 kez ❑3 Haftada 3'ten çok

9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

❑0 Hiç problem oluşturmadı ❑2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu
❑1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ❑3 Çok büyük bir problem oluşturdu

10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

❑0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ❑2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
❑1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ❑3 Partner aynı yatakta

11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	❑0	❑1	❑2	❑3
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	❑0	❑1	❑2	❑3
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	❑0	❑1	❑2	❑3
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	❑0	❑1	❑2	❑3
e	Diğer huzursuzluklarınız:	❑0	❑1	❑2	❑3

Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213

Skorlama yönergesine ftronline.com 'dan ulaşabilirsiniz.

ftronline
www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2019

EK-D Uykusuzluk Şiddet İndeksi Ölçeği

Ek 7-Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)

İsim:			Tarih:		
1. Lütfen su andaki (örn., son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin/problemlerinizin ŞİDDETİNİ değerlendiriniz.					
	Hiç	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Çok şiddetli**
a) Uykuya dalmakta güçlük:	0	1	2	3	4
b) Uykuyu sürdürmekte güçlük:	0	1	2	3	4
c) Çok erken uyanma problemi:	0	1	2	3	4
2. Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/memnuniyetsizsiniz?					
	Çok Memnun	**Memnun**	**Nötr**	**Memnun Değil**	**Hiç Memnun Değil**
	0	1	2	3	4
3. Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (örn., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb.) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?					
	Kesinlikle Engelleyici Değil	**Biraz Engelleyici**	**Oldukça Engelleyici**	**Çok Engelleyici**	**Çok Fazla Engelleyici**
	0	1	2	3	4
4.Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?					
	Kesinlikle Engelleyici Değil	**Biraz Engelleyici**	**Oldukça Engelleyici**	**Çok Engelleyici**	**Çok Fazla Engelleyici**
	0	1	2	3	4
5. Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/stresе sokuyor?					
	Kesinlikle Endişelendirmiyor	**Biraz Endişelendiriyor**	**Oldukça Endişelendiriyor**	**Çok Endişelendiriyor**	**Çok Fazla Endişelendiriyor**
	0	1	2	3	4

8.TURNİTİN RAPORU

İNSOMNİA HASTALARINDA SERUM TRİPTOFAN-KİNÜRENİN YOLAĞI METABOLİT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORİJİNALLİK RAPORU

%11	%9	%4	%5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	acikerisim.selcuk.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	%1
4	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Girne American University Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1
7	Duygu Eryavuz Onmaz, Abdullah Sivrikaya, Kevser Isik, Sedat Abusoglu et al. "Altered kynurenine pathway metabolism in patients with ankylosing spondylitis", International Immunopharmacology, 2021 Yayın	<%1

9.ÖZGEÇMİŞ