Evrak Tarih ve Sayısı: 31.03.2023-E.489505

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESLENME BOZUKLUĞUNUN SERUM TRİPTOFAN-KİNÜRENİN YOLAĞI METABOLİT DÜZEYLERİNE ETKİSİ

ASLI PARLAKÇEREZ ERDİRİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR

KONYA-2022

Evrak Tarih ve Sayısı: 31.03.2023-E.489505

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Fatma Hümeyra Yerlikaya Aydemir'e, yardımlarını hiç esirgemeyen Doç.Dr. Duygu Eryavuz'a teşekkür ederim.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarı ekibine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çıktığım her yolda bana ışık tutan, her zaman bana destek olan, yapabileceğim her işte sonsuz sevgi ve güvenini esirgemeyen canım anneciğim Nesrin Parlakçerez ve babacığım Seyit Ali Parlakçerez'e, ablam Sakine ve kardeşim Mehmet'e teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca motivasyon kaynağım canım dostum Melike Sağlam'a teşekkür ederim.

Varlığı sayesinde kendimi çok şanslı hissettiğim, hayat enerjimi ve başarılı olma isteğimi artıran canım eşim Yunus Emre Erdiril'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR v
ÖZET vi
SUMMARY vii
1.GİRİŞ 1
1.1 Yeme Bozuklukları 1
1.1.1. Anoreksiya Nervoza 2
1.1.2 Bulimiya Nervoza 3
1.1.3 Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu 3
1.1.4 Pika 5
1.1.5 Ruminasyon Bozukluğu (Geri Çıkarma Bozukluğu) 6
1.1.6 Kaçıngan/Kısıtlayıcı Besin Alım Bozukluğu 6
1.1.7 Diğer Tanımlanmış Beslenme ve Yeme Bozukluğu 7
1.1.8 Tanımlanmamış Beslenme ve Yeme Bozukluğu 7
1.2 Triptofan Metabolizması 8
1.2.1 Triptofan Hidroksilasyon Yolağı 9
1.2.2 Triptofan Oksidasyon Yolağı 9
1.2.4 Triptofan Oksidasyon Yolağı Metabolitleri 14
1.3. Kinürenin Yolağı ve İnflamasyon 16
2. GEREÇ VE YÖNTEM 21
2.1. Gereç 21
2.1.1 Vakaların Oluşturulması 21
2.1.2. Kullanılan Kimyasallar 21
2.1.3 Kullanılan Cihazlar 22
2.1.4 Kullanılan Ölçekler 22
2.1.5 İstatistiksel Analiz 24
2.2. Yöntem 24
3. BULGULAR 29

4.TARTIŞMA 36
6.KAYNAKLAR 43
7. EKLER 48
EK-A: Hasta İzlem Raporu 48
EK-B: Etik Kurul Kararı 49
EK-C: ORTO 11 ÖLÇEĞİ 50
EK-D: DASS21 ÖLÇEĞİ 51
EK-E: EAT26 ÖLÇEĞİ 52
8. TURNİTİN RAPORU 53
9. ÖZGEÇMİŞ 59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AN: Anoreksiya Nervoza

BN: Bulimiya Nervoza

TYB: Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

RD: Ruminasyon Bozukluğu

GÖRH: Gastroözefajial Reflü

KKBAB: Kaçıngan/Kısıtlayıcı Besin Alım Bozukluğu

CNS: Merkezi sinir sistemi

PIC: Pikolinik asit

TRP: Triptofan

KYN: Kinürenin

KYNA: Kinürenik asit

QA: Kinolinik asit

3-HK: 3-hidroksikinürenin

3-HAA: 3-hidroksiantranilikasit

IDO1: İndolamin 2,3-dioksijenaz 1

IFN-y: İnterferon-y

IDO2: İndolamin 2,3-dioksijenaz 2

KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz

KAT: Kinürenin aminotransferaz

Evrak Tarih ve Sayısı: 31.03.2023-E.489505

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme Bozukluğunun Serum Triptofan-Kinürenin Yolağı Metabolit Düzeylerine Etkisi

Aslı Parlakçerez

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2022

Bu çalışmadaki amacımız beslenme bozukluğunun inflamasyon ile ilişkili yeni bir yolak olan triptofan-kinürenin yolağı üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Bu çalışma 18-65 yaşları arasında BKİ'si 25-30 arasında (Grup 1) 54 katılımcı, BKİ'si 18'in altında (Grup 2) 31 katılımcı, BKİ'si 30'un üstünde (Grup 3)74 katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Triptofan yolağı metabolitleri düzeylerinin analizi için rutin biyokimya laboratuvarımızda bulunan LC-MS/MS (tandem kütle spektrometrisi) cihazında halihazırda kurulu olan yöntemlerin linearite çalışması yapılarak yöntem verifikasyonu sağlanmış olup düzeyleri tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada, Grup 1'e göre hem Grup 2 hem de Grup 3'te serum kinürenin düzeylerinin ve Kinürenin/Triptofan oranının arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). Triptofan düzeylerinin ise Grup 1'e kıyasla Grup 2'de azaldığı ve yine Grup 1'e kıyasla Grup 3'te arttığı gösterilmiştir ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kinürenik asit (KYNA) düzeyleri ise Grup 1'e kıyasla Grup 3 ve Grup 2'de anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken ($p<0,001$) Grup 3 ve Grup 2'nin kendi arasında anlamlı bir fark görülmediği saptanmıştır. Ek olarak Grup 3'te serum kinolinik asit (QA) düzeyleri Grup 1'e göre daha yüksektir ve anlamlıdır ($p<0,001$). Grup 3, Grup 2 ile karşılaştırıldığında QA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). 3-hidroksiantranilik asit düzeyleri her iki grupta da Grup 1'e kıyasla yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamız serum örneklerinde triptofan-kinürenin yolağı metabolit düzeylerini inceleyerek beslenme bozukluğu ile inflamatuar hastalıklar arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına katkıda bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kinürenin yolağı; Triptofan; Yeme bozuklukları

Evrak Tarih ve Sayısı: 31.03.2023-E.489505

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY

SELÇUK UNİVERSTY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effect of Nutritional Disorder on Serum Tryptophan-Kynurenine Pathway Metabolite Levels

Aslı Parlakçerez

Department Of Medıcal Bıochemistry

MASTER THESİS/ KONYA 2022

Our aim in this study is to evaluate the effect of malnutrition on the tryptophan-kynurenine pathway, which is a new pathway associated with inflammation. This study was conducted on 54 participants between the ages of 18-65 with a BMI of 25-30 (Group 1), 31 participants with a BMI below 18 (Group 2), and 74 participants with a BMI above 30 (Group 3). . For the analysis of tryptophan pathway metabolites levels, the linearity study of the methods currently installed in the LC-MS/MS (tandem mass spectrometry) device in our routine biochemistry laboratory was performed, and the method verification was ensured and the levels were determined.

In our study, it was found that serum kynurenine levels and kynurenine/tryptophan ratio increased in both Group 2 and Group 3 compared to Group 1. These results are statistically significant ($p<0.01$). It was shown that tryptophan levels decreased in Group 2 compared to Group 1 and increased in Group 3 compared to Group 1, but these results were not statistically significant. While kynurenic acid (KYNA) levels were found to be significantly higher in Group 3 and Group 2 compared to Group 1 ($p<0.001$), no significant difference was observed between Group 3 and Group 2 itself. In addition, serum quinolinic acid (QA) levels in Group 3 were higher and significant compared to Group 1 ($p<0.001$). QA levels were found to be higher in Group 3 compared to Group 2, and this result was statistically significant ($p<0.05$). 3-hydroxyanthranilic acid levels were higher in both groups compared to Group 1, but this difference was not statistically significant.

Our study contributed to the clarification of the relationship between malnutrition and inflammatory diseases by examining tryptophan-kynurenine pathway metabolite levels in serum samples.

Key Words: Eating disorders; The kynurenine pathway; Tryptophan

1.GİRİŞ

Yemek yaşam için son derece gerekli olup haz veren bir davranıştır. Beslenme davranışı insanoğlunda bebeklikten okul dönemine kadar hızla gelişip devamında yiyecek seçimi ve alımı, yiyecek kullanılabilirliği, yeme alışkanlıkları, öğrenme mekanizmaları, bilişsel etkiler gibi küresel kurallardan etkilenebilmektedir. Beslenme düzeninin sağlıklı yaşamın önemli bir parçası olması itibariyle bu fikrin takıntı haline dönüşmesi ciddi sorunlar ortaya çıkarabilmektedir. Yeme davranışının ciddi olarak bozulması beraberinde yeme bozuklukları tanı grubunu oluşturur (Gönenir Erbay ve Seçkin 2016). Yeme bozuklukları hem bedensel hem de psikososyal boyutları olan, kişide yemek yeme, vücut ağırlığı veya beden imgesindeki değişen düşünceler sebebiyle davranışta meydana gelen bozulma ile açıklanabilir. İnsanın bedeni ile sürdürdüğü mücadelenin en net örneğini gösteren ruhsal hastalıktır. Tüm psikiyatrik hastalıklar içerisinde ölüm oranı yüksek bir gruptur (Becker ve ark 1999). Yeme bozuklukları psikosomatik duyarlılıkların iyi bir örneğidir. Beden ve zihin arasındaki bölünme hastanın kendi iç dünyası ve bedeni arasındaki bağlantıyı zayıflatır. Ve bu yüzden hastalar kendilerini ifade edemeyip içinde bulundukları karmaşık duyguları bedenleri ile kanalize etme eğilimindedirler. Bir şekilde ifade edilemeyen bu duyguları ya kusarlar (bulimiya) ya da duygularıyla birlikte bedenlerini de reddederler (anoreksiya).

Yeme bozukluğunun gelişiminde birçok etken rol oynamaktadır. Bu etkenler içerisinde duygu durum bozuklukları, ailede bozulmuş yeme öyküsü, düşük benlik saygısı, obsesif kompulsif bozukluk, ergenlikte yaşanan problemler gösterilebilir (Erol ve ark 2002). Yeme bozukluğunun temelinde bulunan psikolojik boyuttaki sebeplere bakılması sonucu mükemmeliyetçilik özelliği dikkat çekmektedir. Mükemmeliyetçilik pekiştirici bir unsur olarak değerlendirilecek olursa bu durumun devamında ortaya diyet yapma, kilo verme gibi davranışlar çıkmıştır. Yeme bozukluğu bulunan hastalarda çoğunluklu mükemmeliyetçi kişilik davranışı benlik algısını da etkilemektedir (Becker ve ark 1999).

1.1 Yeme Bozuklukları

Yeme bozuklukları, fiziksel sağlığı önemli ölçüde kötü etkileyen ve psikososyal işleyişi bozan, sakat bırakan, ölümcül ve maliyetli zihinsel bozukluklardır

(Hoeken ve Hoek 2020). Anoreksiya nervoza (AN) ve bulimiya nervoza (BN) yeme bozuklukları içerisinde en sık rastlanan ve sonucunda hem bedensel hem ruhsal olarak ciddi sıkıntıların oluştuğu önemli iki başlığı oluşturmaktadır (Gönenir Erbay ve Seçkin 2016). Anoreksia nervosa, bulimiya nervoza ve tıkınırcasına yeme bozukluğu gibi yeme bozuklukları karmaşık bir psikopatoloji ve anormal yeme davranışı ile karakterizedir (Caroleo ve ark 2019).

Beslenme ve yeme bozuklukları grubuna dahil edilen başlıklar

- Anoreksiya Nervoza
- Bulimiya Nervoza
- Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu
- Pika
- Kaçıngan/Kısıtlı Besin Alım Bozukluğu
- Ruminasyon Bozukluğu
- Diğer Tanımlanmış Beslenme ve Yeme Bozukluğu
- Tanımlanmamış Beslenme ve Yeme Bozukluğu

Yeme bozukluklarında psikoterapi birincil tedavi yöntemidir. Yeme bozukluklarının seyrini etkileyen faktörler araştırılırken açlığı ve tokluğu düzenleyen nörohormonların yanı sıra duygudurum ve kaygıdan sorumlu nörotransmitterlerin rolü vurgulanmalıdır (Herman ve Bajaka 2021).

1.1.1. Anoreksiya Nervoza

Anoreksiya Nervoza (AN) sürekli devam eden enerji alımı kısıtlaması ve bozulmuş beden imgesi ile karakterize ruhsal bir bozukluktur. Hastada kilo almaya karşı oluşan aşırı korku sebebiyle besin alımına yönelik bozulmuş bilişsel algılar söz konusudur. Sık sık tartılma, ayna karşısında zaman geçirme ve antropometrik ölçümlerini takip etme eğilimindedirler. Besinleri küçük parçalara ayırmak ve sürekli kalori hesabı yapmakta bu grubun obsesif davranışlarındandır (Gönenir Erbay ve Seçkin 2016). Yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilişkili olan bu hastalıkta sağlıklı vücut ağırlığında veya daha üstünde olmaya karşı direnç mevcuttur (Bahap 2021). Hastalar direnç göstermekle beraber kendi hastalıklarını reddederler ve ciddiye

almazlar. Dış görünüşlerinden dolayı bu tarz hasta grubuna tanı koymak kolaydır. Vücut ağırlıkları olması gerekenden oldukça düşük olup sekonder cinsiyet karakterinin gelişimi durduğu için yaş olarak da oldukları yaştan daha küçük gösterirler. Kuru saç, solgun deri ve düşük nabız, vücut ısısı, kan basıncına sahiptir (Gönenir Erbay ve Seçkin 2016).

1.1.2 Bulimiya Nervoza

Bulimiya Nervoza (BN) tıkınırcasına yeme ataklarının devamında kişinin bilinçli bir şekilde kendini kusturmasını içeren ve bu yolla kilo alımının engellenmesini amaçlayan uygunsuz davranışlar bütünüdür (Taştan ve ark 2017). BN'de genel olarak tıkınma ataklarında kalori alımı kısıtlanır. Bu yeme ataklarında genellikle yüksek kalorili ve karbonhidrat içeriği yüksek besinlere yönelirler ve çevrelerindeki herkesten gizleme eğilimindedirler (Bezek Özsoy 2021). Tıkınırcasına yeme ataklarını kusmayı tetikleme, yoğun egzersiz ve müshil kullanımı gibi aktivitelerle telafi etme çabaları takip eder (Herman ve Bajaka 2021). Beden imgesi ve vücut ağırlıkları bu bireylerin kendilerini değerlendirmeleri için aşırı derecede önem taşır (Bezek Özsoy 2021).

1.1.3 Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

Tıkınırcasına yeme bozukluğunda (TYB) hastanın yediği besinlerin içeriğinde ve miktarında kontrolsüzlük bulunmakla beraber tüketilen besinlerin kısıtlı bir zamanda vücuda alınması ile karakterizedir. TYB'de BN'den farklı olarak beden imgesi, vücut ağırlığı aşırı önem teşkil etmemektedir. Ve yine BN'den farklı olarak kendini kusturma, laksatiflerin kötüye kullanımı ve aşırı yoğunlukta egzersiz gibi davranışlar bulunmamaktadır. TYB belirli bir süre zarfında kişinin besinler üzerinde kontrolünü kaybederek yiyebileceği miktardan çok daha fazlasını yemesi şeklinde tanımlanmıştır. Burada bahsi geçen süre 'iki saatten az'şeklinde tanımlanmaktadır. Yoksa kişinin gün boyu sık sık atıştırma durumu TYB olarak adlandırılamaz. Aynı şekilde aşırı yemenin TYB olarak adlandırılabilmesi için besin üzerinde kontrol kaybı duygusunun olması beklenir. Kontrol kaybı; bireyin ne yediğini, ne kadar yediğini kontrol edememesi ve yemeye başladığı yiyeceği bırakamamasını içermektedir. Ataklarda tüketilen besin miktarı, türü bireyler arasında çeşitlilik gösterebilir. Tercih edilen besinler sadece bol yağlı ve şekerli, yüksek karbonhidratlı sağlıksız besin

gruplarından olmamakla birlikte sağlıklı kabul edilen yiyecekleri de içerebilmektedir. TYB olan kişiler kontrolsüz yeme davranışalrından utanırlar ve gizleme eğilimindedirler. Bu yüzden klinisyenin yeme paterni ile ilgili doğrudan bir analiz yapmadığı durumlarda ortaya çıkmayabildiği düşünülmektedir. Ataklar genelde gizli veya çevreye farkettirilmeden ortaya çıkar. TYB'nin en belirgin başlatıcısı olumsuz duygulardır. Diğer faktörler ise kısıtlı diyetler, vücut şekli, tartıda görülen sayı ve gıdalara karşı çeşitli olumsuz tutumlar olabilmektedir. Tıkınırcasına yeme, atağı başlatan faktörleri kısa vadede hafifletmiş olsa da huzursuzluk şeklinde duygudurumun genellikle bu atakların devamında gelişmiş ve gecikmiş bir sonucu olduğu belirtilmektedir.

1950 yılından bu yana literatürde aşırı yeme tanımlandığından dolayı TYB yeni bir tanım değildir. Literatür incelendiğinde yeme bozukluklarının kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir. AN ve BN'de vakaların %10'unu erkekler oluştururken TYB'de bu oran %30'lara çıkmaktadır. Yani diğer yeme bozukluklarından farklı olarak TYB'de cinsiyet dağılımı daha dengelidir.

TYB yetişkinlerde %0,3-3,5 oranında görülen en yaygın yeme bozukluğudur. AN ve BN'de olduğu gibi genellikle ergenlik döneminde başlayan TYB'nin yapılan bir çalışmada yaşam boyu prevelansın kızlarda %2,3 ve erkeklerde %0,8 olduğu belirtilmiştir. Hastalık genel olarak ergenlik döneminde başlasa da bu yaşın daha aşağılara düşmesi diğer psikiyatrik hastalıklarda da olduğu gibi görülen tabloyu ağırlaştırdığı düşünülmektedir.

DSM IV'de TYB için 'haftada 2 kez yeme atağının olması ve 6 ay süre devam etmesi' ifadesi DSM V'de 'haftada 1 kez aşırı yeme ve 3 ay süre ile devam etmesi' şeklinde değiştirilmiştir. Aynı zamanda DSM V'e klinisyenlerin hastaların ilerleyişini gözlemlemelerine yardımcı olmak için ağırlık düzeyi eklenmiştir. Ağırlık düzeyi gruplandırması tıkınırcasına yeme atak sayısına göre ağır olmayan (1-3), orta derecede (4-7), ağır (8-13) ve aşırı düzeyde (>14) şeklinde yapılmıştır. Tıkınırcasına yemenin sıklığına göre hastalığın en düşük ağırlık düzeyi belirlenir (Akyürek Bolat 2021). Yapılan bir çalışmada bu dört ağırlık düzeyi karşılaştırılmış ve bu belirteçler ile TYB örneklerinin tutarlı olduğu görülmüştür. Bu belirteçlerin yararını destekleyecek şekilde TYB başlangıç yaşı ve demografik özellikler istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Anlamlı olarak fark bulunan grupta BKİ, yeme bozukluğu psikopatolojisi, yaşam boyu

bulunan ve halen eşlik eden psikiyatrik hastalıklar yer almaktadır (Kathryn ve ark 2017).

1.1.4 Pika

Besleyici bir içeriği olmayan (tebeşir, kağıt, kir) veya hatta besin olmayan maddelerin belli aralıklarla yüksek miktarlarda tüketimi ile karakterize bir yeme bozukluğudur (Charlotte ve ark 2014, Kaçar ve Hocaoğlu 2019). Pika ilk olarak Hipokrat tarafından M.Ö. 400'de tanımlanmış olup DSM V'de beslenme ve yeme bozuklukları bölümünde yerini almıştır. DSM-5 kriterlerini karşılamak için bu davranışların bir aydan uzun sürmesi, gelişimsel olarak uygun olmaması gerekir (Charlotte ve ark 2014). DSM V'e göre genel olarak pika prevelansı belirsiz olup toplumda daha çok çocuklarda görülmektedir (Charlotte ve ark 2014, Kaçar ve Hocaoğlu 2019). İsviçrede yapılan bir çalışmada 7-13 yaş aralığındaki çocuklarda pika davranışı %3.8 iken yine Almanyada yapılan bir çalışmada 7-14 yaş aralığındaki çocuklarda pika davranışı %4.98 olarak bulunmuştur (Hartmann ve ark 2018, Murray 2018). Hamilelik esnasında da pika davranışı görülebilmektedir. Yaygın olarak kırsal bölgelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde bulunmaktadır. Ayrıca pika sıklıkla mental retardasyon ve gelişimsel birtakım problemler ile ilgili olup gelişimsel engelli kişilerde en sık görülen yeme bozukluğudur.

Yetişkinlerde en fazla pika davranışı demir eksikliğinin oluştuğu hamilelik döneminde görülmektedir. Bu dönemdeki pika demir deposundaki yetersizlik ve düşük hemoglobin düzeyi ile ilişkilidir. Pikanın tedavisinde dışsal faktörler, psikososyal faktörler ve aile rehberliği yaklaşımı ön plandadır. Ayrıca bu tedavi sürecinde psikoeğitimin de önemi büyüktür. Bu tabloda ek olarak ailenin sosyal yapısının güçlendirilmesi anne-çocuk ilişkisi açısından tedavinin önemli bir parçasıdır. Pika altta yatan herhangi bir rahatsızlık sonucu oluşmuşsa tedavide ilk aşamda altta yatan hastalığın tedavisidir (Kaçar ve Hocaoğlu 2019). Klinik ortamlarda pika prevalansını belirlemeye yönelik zorluklar, davranışla ilgili utanmayı veya aksine davranışı normal olarak görmeyi içerir. Ayrıca, klinisyenler fiziksel belirtilerin yokluğunda pika davranışını sorgulamayabilirler. Vaka raporları, ciddi tıbbi sonuçlar ortaya çıkana kadar gizli pika davranışının ortaya çıkmadığı örnekler sunar. Pika'nın potansiyel komplikasyonları arasında ağır metal toksisitesi yer alır. Ek olarak gastrointestinal obstrüksiyon, parazit enfeksiyonu veya çürük, erozyon,aşınma,

oklüzyonun dikey boyutunun kaybı ve çatlak dişler gibi diş problemleri görülebilmektedir (Charlotte ve ark 2014).

1.1.5 Ruminasyon Bozukluğu (Geri Çıkarma Bozukluğu)

Ruminasyon bozukluğu (RD), gastroözefajial reflü (GÖRH) gibi tıbbi bir duruma bağlı olmayan, mide bulantısı, istemsiz öğürme veya iğrenme olmadan yemek yedikten sonra yemeğin regürjitasyonunu içerir (Charlotte ve ark 2014, Treasure ve ark 2020). Bu durum bu bozukluğun en önemli davranışı olup tekrar tekrar çiğneme şeklinde görülür (Kaçar ve Hocaoğlu 2019). Ruminasyon hayvanlarda özellikle sindirimi artırmak adına gerçekleştirilen normal fizyolojik bir süreçtir. Ruminasyon bozukluğu istem dışı gerçekleşiyor olup yineleyici tekrarlayan gıda regürjitasyonu ile karakterizedir. Ruminasyon bozukluğunun ayırıcı tanısı psikojenik kusmayı, arınma yeme bozukluklarını ve çeşitli somatik bozuklukları içerir (Treasure ve ark 2020). Kısmen semptomların açıklanamaması sebebiyle bilgi eksikliği bulunabilmektedir (Charlotte ve ark 2014). DSM V'de beslenme ve yeme bozuklukları bölümünde yer almakta ve genel olarak bebeklerde, çocuklarda ve gelişim geriliği bulunan bireylerde görülmektedir. Ruminasyon bozukluğu sıklıkla zeka geriliği ile birlikte görülmektedir (Kaçar ve Hocaoğlu 2019). Ruminasyon bozukluğunda semptomlar GÖRH, gastroparezi ve BN ile benzerlik gösterebilmektedir. Genel prevelans bilinmemekle birlikte mevcut kanıtlar RD'nin bebekler, çocuklar (%5) ve gelişimsel engelli kişilerde (%5-10) daha yaygın olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda geviş getirme, yetersiz beslenme, önemli kilo kaybı, elektrolit bozukluğu ve çürük, erozyon ve ağız kokusu gibi diş komplikasyonlarında tıbbi komplikasyonlara da neden olabilir (Charlotte ve ark 2014).

1.1.6 Kaçıngan/Kısıtlayıcı Besin Alım Bozukluğu

Yeme bozukluğundaki bu kategori kilo alma korkusunun eşlik etmemesi sebebiyle AN ve BN tablosundan farklı değerlendirilmiştir. Belirgin bir yeme kısıtlaması ve gelişim geriliği ile karakterizedir. Kaçıngan/Kısıtlayıcı Besin Alım Bozukluğu (KKBAB) epidemiyolojisi için daha çok çalışmaya gerekmekte olup toplumda %3, klinikte %14-23 şeklinde görüldüğü bilinmektedir. Tanı sınıflamasında da henüz yeterli bir veri bulunmamaktadır. Klinikte erken tanı ile karşılaşılabilecek

problemleri en aza indirmek ve uygun müdahalelerde bulunabilmek için klinisyenlerin KKBAB ve klinik görünümünün farkında olmaları gerekmektedir.

KKBAB DSM IV'den yine pika ve ruminasyon davranışında olduğu gibi yeme bozuklukları ile bebeklik ve erken çocukluk dönemi beslenme ve yeme bozukluğu alanlarının birleştirilmesi ile DSM V'te yeme bozuklukları bölümünde yer almıştır. Bu sebepten DSM V'te KKBAB davranışı gösteren grup anlamlı bir yeme bozukluğu olan ve kilo alma korkusu olmayan her yaştan hasta grubunu kapsayan şeklinde yeniden tanımlanmıştır.

KKBAB vücut ağırlığı artışı veya bozulmuş beden imgesi korkusu olmaksızın alınan besinlerde sürekli bir kısıtlamaya gidilmesi durumu ile karakterizedir (Karadere ve Hocaoğlu 2018).

1.1.7 Diğer Tanımlanmış Beslenme ve Yeme Bozukluğu

Belirli bir beslenme veya yeme bozukluğu tanı kriterlerini karşılamıyor olup bu konuda problem yaşayan kişiler için planlanmış bir gruptur.

Atipik Anoreksiya Nervoza: Bu grupta AN'nin bütün özelliklerinin sağlanmasına rağmen kişinin vücut ağırlığı normal veya yüksektir.

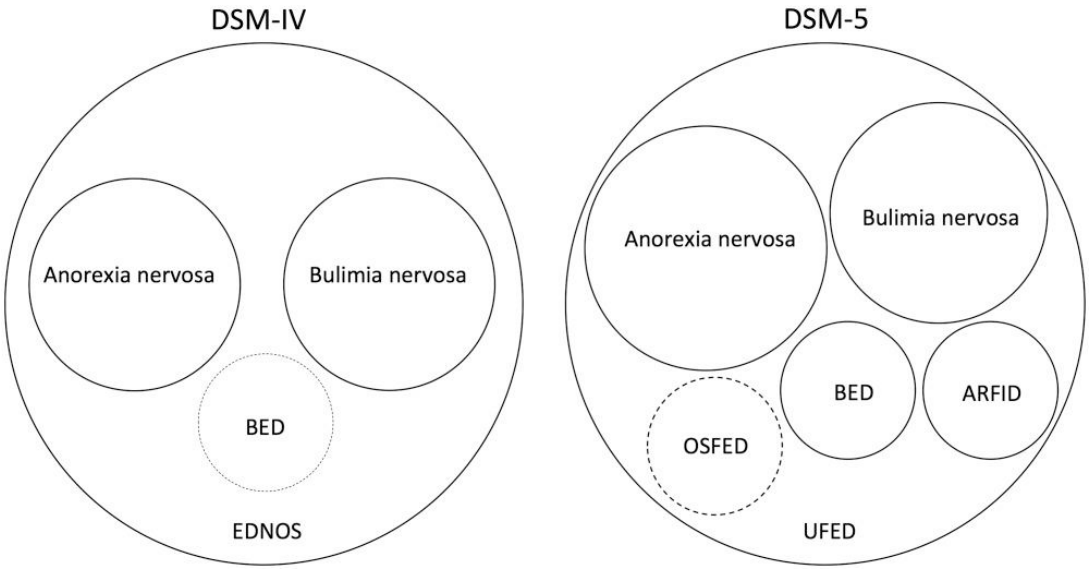
Düşük sıklıkta Bulimiya Nervoza: BN'nin tüm kriterlerini sağlamakla birlikte BN'den ayrıldığı tek konu uygun olmayan telafi davranışlarının ortalama haftada 1 veya 3 aydan kısa sürede ortaya çıkmasıdır.

Düşük Sıklıkta Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu: Tıkınırcasına yemenin sıklık ve süresi dışında tüm kriterler görülmektedir.

Gece Yeme Sendromu: Gece uykudan yemek amacıyla uyanmayı veya akşam yemeği sonrası kontrolsüz ve aşırı miktarda yemeyi içerir (Bahap 2021).

1.1.8 Tanımlanmamış Beslenme ve Yeme Bozukluğu

DSM-IV tanı sisteminde, semptomları AN veya BN kriterlerine uymayan hastalar "Başka Türlü Adlandırılamayan Yeme Bozukluğu" (EDNOS) artık kategorisinde gruplandırılmıştır (Mustelin ve ark 2016).



Şekil 1. 1. DSM-IV ve DSM- V'te yeme bozukluğu sınıflandırmaları

Beslenme ve yeme bozukluklarındaki tanı kriterlerinin hasta tarafından karşılanmadığı durumlarda bu durumun sebebinin klinisyen tarafından belirlenmek üzere yeterli bir bilgiye ulaşana kadar ki süreçte kullanılmaktadır (Black ve Grant 2014).

1.2 Triptofan Metabolizması

IUPAC sistemine göre 2-amino-3-(1H-indol-3-il) propanoik asit olarak adlandırılan insanlar tarafından endojen olarak sentezlenemeyen 9 temel aminoasitten biridir. Diğer amino asitlere göre vücuttaki konsantrasyonu en düşük olan amino asittir (Palego 2016). Vücut tarafından emildikten sonra, triptofan %90 oranında albümine bağlı olarak veya serbest formda periferik dolaşımda bulunmaktadır. Bununla birlikte, triptofan kan beyin bariyerini sadece serbest formunda rekabetçi ve spesifik olmayan L-amino asit taşıyıcıları ile geçmektedir. Hem periferik hem merkezi sinir sisteminde (CNS) triptofan metabolizmasının major yolağı kinürenin yolağıdır (Chen ve Guillemin 2009). Aynı zamanda diğer önemli metabolik yolağı metoksiindol yolağıdır (Kema ve ark 2000). Bu şekilde triptofan kinurenin yolu ve metoksiindol yolu olmak üzere iki ana yolla metabolize edilir. Metoksiindol yolu, melatonin biyosentezi için başka bir substrat olan serotonin (5-hidroksitriptamin) üretir. Bu yol triptofan metabolizmasının yaklaşık %5'ini oluşturur. Triptofanın diğer %95'i, bu incelemenin odak noktası olan kinürenin yolu aracılığıyla katabolize edilir. Tarihsel olarak kinürenin yolu önemi, mitokondriyal fonksiyon için gerekli olan redoks reaksiyonları gibi çeşitli biyolojik süreçlerde temel rollere sahip olan kofaktör NAD'nin üretimine

atfedilmiştir. Bununla birlikte, TRP metabolizmasındaki değişikliklerin çok sayıda CNS hastalığında bulunduğunun görülmesinin ardından, topluca kinüreninler olarak adlandırılan enzimlere ve ürettikleri metabolitlere odaklanmaya bir kayma olmuştur. O zamandan beri, kinürenin yolu nörodejeneratif, nörolojik, nörogenez ve hatta şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları kapsayan geniş bir patofizyoloji yelpazesinde yer almıştır. Ayrıca, kinürenin yolunun etkileri sadece CNS ile sınırlı değildir ve vaskülatür, enfeksiyonlar, transplant reddi, alerjiler, kanser bağışıklığı, otoimmünite ve fetüsün immünolojik toleransında araştırılmıştır (Moroni 1999).

1.2.1 Triptofan Hidroksilasyon Yolağı

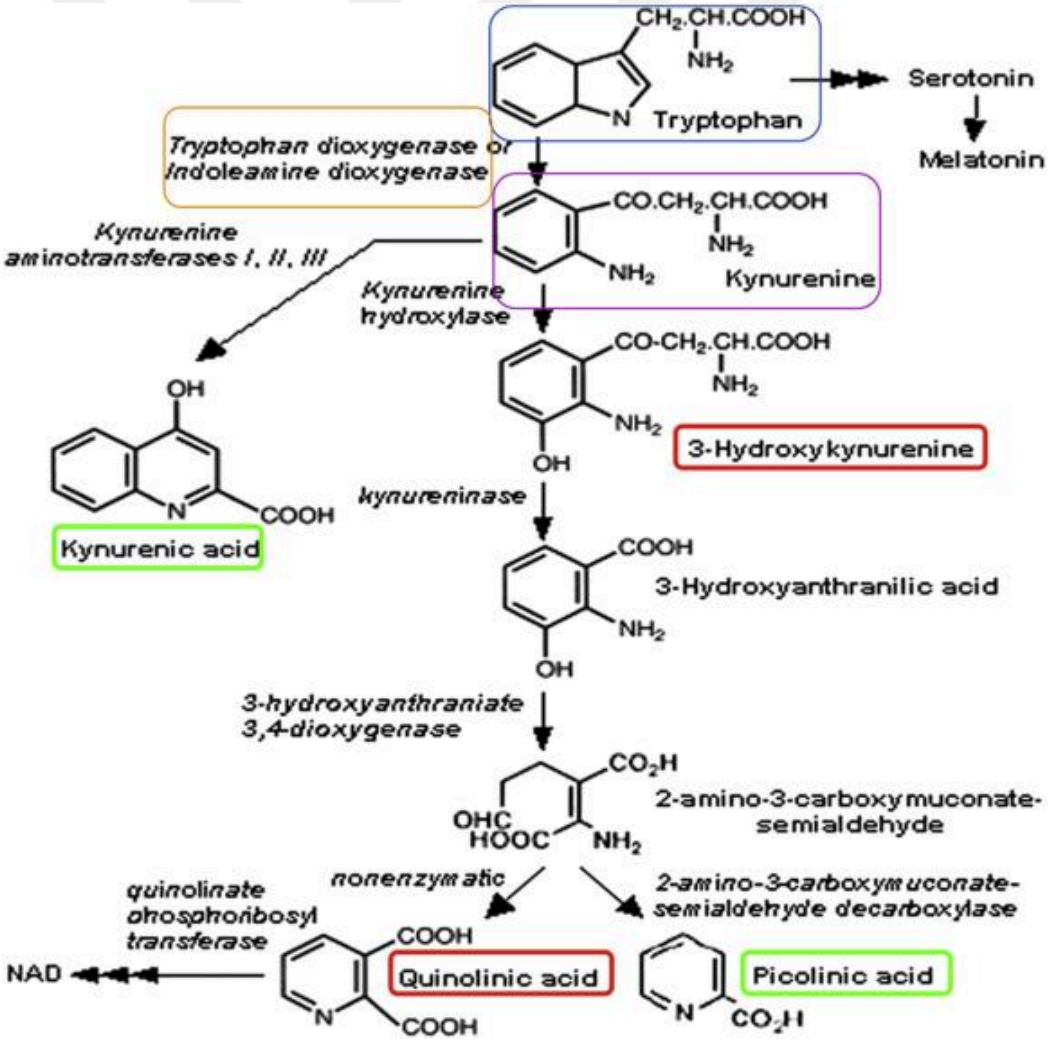
Triptofanın %2'si insan vücudundaki serotonin biyosentezi için kullanılır. Bu süreç triptofan için sadece küçük bir metabolik yolu temsil eder. Triptofanın büyük kısmı protein sentezi için kullanılırken, başlıca katabolik yolağı kinurenin ve 3-hidroksiantranilik asit yolağıdır. llk olarak beyindeki triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana dönüştürülür. İkincisi, 5-hidroksitriptofan, aromatik amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından serotonine dönüştürülür (Richard ve ark 2009). Triptofanın triptofan hidroksilaz (EC 1.14.16.4) tarafından 5-hidroksitriptofana (5-HTP) hidroksilasyonu, serotonin sentezindeki ilk ve hız sınırlayıcı adımdır (Kema ve ark 2000).

Bir nörotransmitter olarak geniş bir etkisi olan serotonin, nöromodülatör ve çok sayıda psikiyatrik koşul ve psikolojik süreçle ilişkilendirilmiştir. Triptofan-serotonin yolağı, günlük ritimleri düzenleyen, üreme ve bağışıklık sistemlerinin yanı sıra sindirim süreçleri ve gastrointestinal motiliteyi etkileyen bir hormon olan melatonin üretimi nedeniyle de önem taşımaktadır (Richard ve ark 2009).

1.2.2 Triptofan Oksidasyon Yolağı

Diğer bir adı ile Kinürenin yolağı; triptofan metabolizmasının %90'ından sorumludur. Hem periferik hem de merkezi sistemlerde kinürenin yolu, triptofanın metabolizması için ana yolu temsil eder. Kanda TRP'nin %90'a kadarı bağlanmamış bir biçimde dolaşır, diğer %10'u albümine bağlıdır ve bu iki durum dengededir. Bununla birlikte yalnızca serbest formundaki TRP, spesifik olmayan ve rekabetçi L- tipi amino asit taşıyıcının yardımıyla kan-beyin bariyerini geçebilir (Jones

ve ark 2013). Kinürenin yolunu takiben triptofan triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO), indoleamin 2,3-dioksijenaz 1 (IDO-1) veya yeni keşfedilen IDO ile ilgili bir enzim olan IDO-2 tarafından başlatılan indol halkasının bölünmesiyle oksitlenmekte ve N-formil kinürenine dönüştürülmektedir. Bu basamak kinürenin yolağının ilk ve hız sınırlayıcı basamağı olarak bilinmektedir (Chen ve Guillemin 2009). Triptofanın kinürenine dönüşümünün ilk ve hız sınırlayıcı adımından sonra, aşağı akış katabolizması farklı dallara bölünerek 3-hidroksikinürenin, antranilik asit ve serbest radikalleri süpürebilme özelliğinden dolayı antioksidan özellikte olan KYNA oluşmaktadır. 3-hidroksikinüreninin (3-HK) katabolizması da pikolinik asit (PIC), kinolinik asit ve nikotinamid oluşumuna yol açabilmektedir (Aarsland ve ark 2015, Lovelace ve ark 2017). 3-HK ve 3-hidroksiantranilik asit (3-HAA), belirgin redoks aktivitesine sahiptir ve T hücre fonksiyonunu düzenlemektedir (Stone ve ark 2013).



Şekil 1. 2. Triptofan metabolizması (Lovelace ve ark 2017)

1.2.2.1 Triptofan Oksidasyon Yolağı Enzimleri

Kotake tarafından 1927 yılında izole edilen KYN, yapısal olarak Butenandt ve çalışma grubu tarafından aydınlatılmıştır. İzole edilen enzim triptofan-formilkinürenin dönüşümünü katalizlemekte olup triptofan pirolaz olarak adlandırılmıştır. Daha sonraları enzimin isminde triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO; EC.1.13.11.11.) olarak değişiklik yapılmıştır. Sadece karaciğerde bulunmakta ve triptofanın yanı sıra fazla oranda histidin, kinürenin ve düşük oranda da fenilalanin ve tirozinle indüklenmektedir.

Çeşitli hastaların idrarında triptofan metabolitlerinin düzeyinin yüksek miktarlarda oluşu ve karaciğerlerindeki TDO etkinliğinin yüksek olmaması akıllara bir başka enzimin de var olabilme ihtimalini getirmiştir. Hayaishi ve çalışma grubu tarafından karaciğer dışı dokularda triptofanı kinürenine çeviren enzimi izole etmişler ve indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO; EC 1.13.11.17) olarak adlandırmışlardır.

Normal şartlarda sağlıklı dokularda TDO ekspresyonu yüksektir ancak inflamasyon, enfeksiyon durumlarında IDO ekspresyonu baskın hale gelir ve immün cevapta aktif rol oynar (Taylor ve Fend 1991).

CNS'de kinurenin yolu, triptofanın IDO1, IDO2 veya TDO tarafından kinürenine dönüştürülmesiyle başlamaktadır (Petrozzi ve ark 2020). Ekstrahepatik olarak, IDO-1 monositler, makrofajlar, mikroglia, astrositler, nöronlar ve bazı kök hücreler dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde baskın enzim olarak bilinmektedir. IDO-1, amiloid peptitler, lipopolisakkaritler gibi inflamatuar moleküller, sitokinler, interferon-y (IFN-y) tarafından düzenlenmektedir. IDO-2, IDO-1'e benzer enzimatik ve yapısal özelliklere sahiptir ancak temel olarak dar bir hücre tipi aralığında ifade edilmektedir. Bu da fonksiyonel rolünün IDO-1'inkinden daha düşük olduğunu gösterir (Miller ve ark 2004). Astrositler her iki tip enzimi de ifade edebilirken mikroglia sadece IDO'yu ifade eder. Daha az ölçüde, bazı nöronlar ayrıca kinürenin'in küçük bir bölümünü üreten IDO ve/veya TDO'ya da sahiptir. Bu nedenle kinürenin, astrositlerin, mikrogliaların ve bazı nöronların enzimatik aktivitesi yoluyla CNS'de bulunur. Aynı zamanda, kinürenin, büyük nötr amino asit taşıyıcısı tarafından aktif olarak beyne taşınır (Petrozzi ve ark 2020).

1.2.3.1 İDO

Tavşan bağırsağından elde edilen IDO, dioksijenaz olarak tanımlanmaktadır. İntrasellüler sitozolik bir protein olan IDO kofaktör olarak hem grubu taşır. IDO ve TDO hem grubu taşımaları yönünden birbirlerine benzemekte olup bazı farklılıklar göstermektedirler. IDO sadece memeliler ve mayalarda bulunurken TDO enzimi mayalarda, insektlerde, memeliler ve bakterilerde varlığını sürdürmektedir. İDO enzimi L-triptofan, serotonin ve triptamin gibi indol içeren bileşikleri bağlaması sebebiyle TDO'dan farklı olarak monomerik etki gösterir. Akciğer, kolon, mide, bağırsak gibi birçok dokuda bulunan IDO, gen ekspresyonu ve enzimatik aktiviteyle kendi arasında regüle olmakta ve makrofaj,monosit, fibroblast, dentritik hücreler, IFN-γ, inflamatuar sitokinler ve TNF gibi sitokinler vasıtasıyla indüklenmektedir (Kember 2021). İmmünomodülatör enzim IDO, memelilerde yaygın olarak bulunmakta ve tercihen IFN-y tarafından indüklenebilmektedir. IDO, temel amino asit triptofanı, hücre tipine ve enzimatik repertuarlara bağlı olarak daha sonra nihai olarak niasine dönüştürülen N-formil kinürenini oluşturmak üzere bozmaktadır. Aynı zamanda IDO'nun aktivasyonunun, bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde de kritik bir şekilde yer aldığı öne sürülmüştür (Brandacher ve ark 2007). IDO, interferon-y (IFN-y) tarafından indüklendiğinde triptofanı 5-HT sentezinden alarak triptofan katabolitlerinin inflamatuar süreçler sırasında KYN, 3-HK, KYNA, ksanturenik asit, QA, PIC ve antranilik asit gibi triptofan katabolitlerinin konsantrasyonlarında önemli bir artışa yol açmaktadır. Bu triptofan katabolitlerinin farklı biyolojik ve nörodavranışsal eylemleri bulunmaktadır. Örneğin, fizyolojik seviyelerde KYNA, temel olarak N -metil- D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde iyi bilinen bir antagonisttir. Öte yandan 3-HK ve QA, nörotoksik, eksitotoksik, sitotoksik ve pro-oksidatif etkiler dahil olmak üzere zararlı etkilere sahiptir (Belladonna ve ark 2007, Filho ve ark 2018). Dentritik hücrelerde IDO'nun aktivitesi düzenleyici T hücrelerinin oluşumunu indükler. IDO ile aktive olan düzenleyici hücreler T hücresi tepkilerinin negatif feedback baskılanmasına katkıda bulunabilir. Sofistike dinamikler ve düzenleme, İDO aktivasyonu ile bağlantılı olarak bağışıklık tepkisinde rol oynar (Ma´ndi ve Ve´csei 2011). IDO aracılı triptofan katabolizmasının, bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltmada önemli bir karşı düzenleyici rol oynadığı görülmüştür. IDO'nun immünosupresif etkisinin esas olarak yüksek seviyelerde kinürenin metabolitlerinin sonucu olabileceği düşünülmüştür. Triptofan

metabolizması, bazıları önemli tolerojenik özelliklere sahip farklı kinüreninler üretebilmektedir (Belladonna ve ark 2007).

1.2.3.2 TDO

TDO, karaciğerde güçlü ve yapısal olarak eksprese edilmekte ve sistemik TRP seviyelerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak aynı zamanda nöronlarda, astrositlerde ve endotelyal hücrelerde daha düşük seviyelerde eksprese edilmekte olup daha yakın zamanda tümörlerde IDO-1 yerine veya IDO-1'e ilave olarak bulunmaktadır (Guillemin ve ark 2007, Platten ve ark 2015). TDO ekspresyonu substrat seviyelerine veya kortikosteroid stres hormonlarına yanıt olarak artarken, inflamatuar uyaranlar IDO1 ekspresyonunu artırmaktadır. Kinürenin metabolizmasındaki dalgalanmalar, vücut homeostazındaki değişiklikleri gösterme kapasitesine sahiptir (Parrott ve O'Connor 2015). Kinürenin yolunun yukarı regülasyonu ve QA birikimi sebebiyle IDO ve TDO'nun artan ifadesi Alzheimer beyninde gözlenmiştir (Widner ve ark 2000). Bu önemli kinürenin yolu enzimleri, iyi bilinen alzheimer hastalığı işaretleri, Aß birikintileri ve tau ile birlikte lokalizedir. Amiloid öncü proteininin bir bölünme ürünü olan QA ve Aβ1-42'ye maruz kalmanın ardından doza bağlı bir şekilde tau oluşumunun artmasının, makrofajlar ve mikroglia tarafından QA üretiminde önemli bir artışla sonuçlanan IDO-1'i indüklediği gösterilmiştir (Guillemin ve ark 2005). 3xTg Alzheimer hastalığı (AD) bulunan farelerinde, beyincikte TDO'da önemli artışlar gösteren benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu, TDO'nun AD hastalığında eksprese edildiğine ve hem AD insan hem de AD farelerinin beyinlerinde yüksek ekspresyona sahip olduğuna dair ilk rapor olup, TDO aktivasyonunun nörofibriler yumakların ve yaşlılık plaklarının oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TDO'nun nöronlardaki rolü henüz keşfedilmemiştir ancak TDO hormonlara ve onun substratına (TRP) yanıt verdiğinden, artan bir hormonal yanıtın AD beyninde artan TDO ekspresyonunda rol oynayabilmesinin muhtemel olduğu düşünülmektedir. QA üretimi de bu farelerin hipokampüsünde ilerleyici ve yaşa bağlı bir şekilde önemli ölçüde arttığı görülmüştür (Wu ve ark 2013).

1.2.3.3 KAT

Periferik KA, kan-beyin bariyerini kayda değer miktarlarda geçmediğinden dolayı KYNA'in merkezi eylemlerine katkıda bulunduğu

düşünülmemektedir. Kinürenin aminotransferaz (KAT) bu reaksiyonu katalize eder ve diğer kinürenin yolu enzimleri gibi inflamatuar uyaranlara yanıt vermemektedir. Üç fonksiyonel KAT izoformu bulunmaktadır. Memelilerde en alakalı olan I, II ve ağırlıklı olarak astrositlerde eksprese edilerek hücre tipine özgü bölümlendirme kinürenin metabolizmasına yol açmaktadır. KAT enzimleri astrositlerde ifade edilmektedir (Parrott ve O'Connor 2015).

1.2.4 Triptofan Oksidasyon Yolağı Metabolitleri

Triptofanın yaklaşık %90'ı kinurenin yolu boyunca metabolize edilmektedir. Kinürenin yolu boyunca triptofan metabolizmasının hızı, tüm dokularda bulunan IDO ve karaciğerde lokalize olan TDO ekspresyonuna bağlıdır.

IDO hem gastrointestinal yolda hem de vücudun diğer dokularında triptofanı kinürenine dönüştürmede önemli bir yere sahiptir. IDO, proinflamatuar sitokinler tarafından indüklendiğinden, ekspresyonu, mukozal inflamasyonu yansıttığı irritabl bağırsak hastalığı ve kolon kanseri dahil olmak üzere gastrointestinal hastalıkların biyolojik belirteci olduğu düşünülmektedir (Kennedy ve ark 2017).

Kinürenin, kinürenin yolunun merkezi metabolitidir ve sırasıyla kinüreninaz, kinürenin 3-monooksijenaz (KMO) ve KAT aracılığıyla katabolize edilebilmektedir. 3-HK'in daha fazla katabolizması, nörotoksik metabolitler olan kinolinik asidin (QA; NAD+ sentezinin öncüsü) veya nöroprotektif PIC'nin oluşumuna yol açabilmektedir. Kinüreninlerin birçoğu nöroaktif özellikler gösterse de NMDA reseptör agonisti ve eksitotoksin, QA, serbest radikal üreteci, 3-HAA ve nöroprotektanlar, PIC ve KYNA hastalıkta önemli etkilere sahiptir (Yiguan ve ark 2010, Sundaram ve ark 2014).

Kinürenin yolunun aşağı akış metabolitleri N -metil- D üzerinde etkili olan nöroaktif metabolitler oldukları için nörogastroenteroloji için özellikle ilgi çekici olduğu düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde, kinürenik asit uzun zamandır potansiyel olarak nöroprotektif olarak görülürken, QA öncelikle eksitotoksik bir NMDA reseptör agonisti olarak kabul edilmektedir.

KYNA ve QA'in gastrointestinal yolundaki işlevleri hakkında daha az şey anlaşılmış olup bununla birlikte, her ikisinin de immün regülasyona dahil olduğu görülmektedir. İlginç bir şekilde, KYNA, gastrointestinal yolunda anti-inflamatuar

özelliklere sahip olabilmektedir. İn vitro olarak kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Kennedy ve ark 2017).

Salgılanan kinürenin yolu metabolitleri, plazma veya serumda ve ayrıca beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi merkezi sinir sistemi ile sınırlı nişlerde sistemik olarak veya alternatif olarak *in vitro* türevli hücre kültürü süpernatanlarında saptanabilmektedir. Gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GC/MS) ile birleştirilmiş yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi hassas ayırma yöntemleri, biyolojik kaynaklarından bağımsız olarak kinürenin yolu metabolitlerini saptamak için kullanılmaktadır (Sundaram ve ark 2014).

1.2.4.1 Kinürenik Asit (KYNA)

IFN-y, kinürenin yolu indüksiyonu için çok güçlü bir uyarıcıdır ve triptofanı kinüreninin öncüsü olan N -formil-kinürenine metabolize eden IDO-1 ekspresyonunda artışlara neden olmaktadır (Jones 2015). KYNA doğrudan kinüreninden üretilmektedir ve NMDA reseptörlerinde bir antagonist olarak iyi bilinmektedir (Swarts 1990, Hilmas 2001). Eksitotoksik nörolojik hastalıklarda QA bir nörotoksin gibi davranabilirken KYNA merkezi sinir sistemini korumaktadır. KYNA ayrıca T hücresi tepkilerinin baskılanması, proliferasyon ve hayatta kalma dahil olmak üzere doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin önemli düzenleyicisi olduğu bilinmektedir (Ma´ndi ve Ve´csei 2011). Metabolizmanın bunun gibi metabolitlere karşı dengesinin nörolojik hastalıklarda görülen immünolojik tepkilerin ince ayarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Lovelace ve ark 2017).

1.2.4.2 Kinolinik Asit (QA)

QA, bir eksitotoksin ve ilk olarak birkaç on yıl önce güçlü bir NMDA reseptörü agonisti olarak tanımlanmıştır (Stone ve Perkins 1981). Kinüreninden QA üretiminde hız sınırlayıcı adımın, mikroglia, makrofajlar ve monositlerde yüksek oranda eksprese edilen bir enzim olan KMO'nun aktivitesi olduğu bilinmektedir (Jones 2015). KMO ekspresyonu, IFN-y gibi proinflamatuar sitokinler tarafından düzenlenebilmekte ve sırayla, glutamat reseptörlerini aktive eden ve oksidatif stresi artıran metabolitlerde bir artışı katalize edebilmektedir. QA, NMDA reseptör aktivasyonu ile eksitotoksisite, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve hücre iskeletinin destabilizasyonu dahil olmak üzere en az 3 farklı mekanizma yoluyla nörotoksisite sergileyebilmektedir (Pierozan

2010). QA'in oligodendrositler, nöronlar ve özellikle motor nöronlar için toksik olduğu bilinmektedir (Jones 2015).

1.2.4.3 Pikolinik Asit (PIC)

PIC, kararsız bir öncü metabolit olan ACMS (2-amino 3-karboksi mukonat 6-semialdehit)'den ACMSD enzimi tarafından katalizlenen enzimatik reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. PIC'in periferden CNS'ye geçiş yapıp yapmadığı kesin olmamakla birlikte bazı çalışmalarda insan BOS numunelerinde saptandığı tespit edilmiştir (Petrozzi ve ark 2020). Yapılan bir çalışmada korteks ve hipokampüsteki bazı hücre gruplarının ACMSD eksprese ettiği, insanlarda fetal beyin nöronal kültürlerinde PIC sentezlendiği gözlemlenmiştir (Guillemin ve ark 2007).

1.2.4.4 3-Hidroksi Kinürenin (3-HK)

KMO enzimi tarafından sentezlenen kinürenin yolağı nöroaktif metaboliti 3-HK'dir. 3-HK serbest radikaller aracılığıyla nöronal hasara sebep olabilmektedir. Aynı zamanda oksidatif hasara ve hücre ölümüne neden olabilen toksik bir metabolittir. Bunlara ek olarak 3-HK metabolitinin hem antioksidan hem de pro-oksidan etkileri olduğu gözlenmiştir (Sağlam Baskın 2019).

1.2.4.5 3-Hidroksiantranilik Asit (3-HAA)

3-HAA beyinde antranilik asitten sentezlenirken kinüreninaz ile periferde 3-HK'den sentezlenir. 3-HK gibi hem pro-oksidan hem de antioksidan olabilmektedir (Sağlam Baskın 2019). Yapılan bir çalışmada adölesan dönemde sadece melankolik nitelikte depresyonu bulunan bireylerde plazma 3-HAA/KYN ile depresyon şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu görülmüştür. Melankolik niteliği bulunmayan depresyon ve sağlıklı kontrol grubunda bu korelasyonun olmadığı gösterilmiştir (Gabbay ve ark., 2010).

1.3. Kinürenin Yolağı ve İnflamasyon

Triptofan oksidasyon yolağında IDO enzimi aracılığı ile triptofandan kinürenin ve QA meydana gelmektedir (Haroon ve Miller 2017). IDO'nun bağışıklık sistemi ile kinürenin yolunu bağlayan kilit bir konuma sahip olmasından dolayı inflamasyon bu enzimin etkinliğini artırarak triptofan oksidasyon yolağının indüklenmesine sebep olmakta ve kinürenin/triptofan oranını artırmaktadır (Guillemin ve ark 2001, Ma´ndi ve Ve´csei 2011). Kinürenin-triptofan oranı (KYN/TRP), uygun bir IDO-1

aktivitesinin ve dolayısıyla TRP bozulmasının bir göstergesi şeklinde rutin olarak kullanılmaktadır. Oran, IDO-1 ve TDO (kinürenin) ürününün konsantrasyonunu, bunların substratı olan triptofan konsantrasyonuna karşı temsil etmektedir (Schröcksnadel ve ark 2006). CNS'de KYN/TRP oranı, IDO-1 aktivasyonunun bir ölçüsüdür, ancak periferde, TRP'nin artan bozunması, artan IDO-1 veya TDO'ya bağlı olabilmektedir (Kohl ve ark 2005). TRP ve kinürenin yolu katabolitlerine dayalı ek oranlar da sıklıkla kullanılmaktadır. Gerçekten de, KYNA /Kinürenin ve hem KYNA /QA hem de KYNA /3-HK şeklindeki oranlar beyne yönelik nörotoksik zorluğu yansıtan nöroprotektif ve nörotoksik metabolitler arasındaki dengeyi tahmin etmek için kullanılmaktadır (Witchers ve ark 2005).

Proinflamatuar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, INF-gama) triptofan metabolizmasını değiştirerek KYNA ve QA gibi potansiyel nörotoksik olan triptofan metabolitlerinin artmasına yol açmaktadır. Bu aşamada sitokinler (TNF-α, IL-1β, IL-6, INF-gama) merkezi ve periferik IDO enzim aktivitesini indüklemektedir. Bunun sonucunda triptofandan nörotoksik özellikler taşıyan kinürenin ve QA oluşumu artmaktadır. Bu metabolitler glutamata bağlı nörotoksisitede artışa yol açmaktadırlar. Glutamat salınımının artışı ve glutamat geri alımının azalması glutaminerjik aktivite artışına sebep olmaktadır. Devamında inflamasyonda glutamata bağlı nörotoksisite artmakta ve proinflamatuar sitokinler de buna aracılık etmektedir (Haroon ve Miller 2017).

Şizofreninin patofizyolojisi belirsizliğini korumakla birlikte son yıllarda inflamatuar markerlar üzerinde yapılan çalışmalar belirgin bir şekilde büyümekte olup şizofrenide kinürenin yolağı ve inflamasyon arasında ilişki olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Çoğunlukla proinflamatuar sitokinlerin artışına bağlı inflamatuar mekanizmalar nedeniyle mikroglial aktivasyon bulunmaktadır. Şizofrenideki psikotik ataklar, hipotalamik-hipofiz stres-inflamatuar yolaklarla bağlantılı inflamatuar mekanizmalarla çakışmaktadır. Bu durum mikroglial ve astrosit aktivasyonuna yol açmakta ve ayrıca kinürenin yolunun aktivasyonu ile ilişkili olarak beyin omurilik sıvısında (BOS) KYNA üretimini artırmaktadır. Bu metabolit, bilinen tek doğal N -metil- D -aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olarak inflamatuar süreçlerde rol oynamaktadır. Bu durum glutaminerjik sistemin antagonizması ile sonuçlanmakta ve

bu da dopaminerjik nöronların düzensizliğine yol açabilmektedir. Bu tür değişiklikler inflamatuar aktivasyona bağlanabilmektedir (Pedraz-Petrozzi ve ark 2020).

Kinürenin yolu, kanser immünomodülasyon mekanizmalarının bir parçası olarak da tanımlanmıştır ve kanser patofizyolojisinde yer alan ana sinyal yollarıyla etkileşime girmektedir (Heng ve ark 2015, Ala 2021).

Engin ve çalışma grubu kolorektal kanserli hastaların daha düşük serum triptofan konsantrasyonuna ve daha yüksek kinurenin/triptofan oranına sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu ekip tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada ardışık 97 kolorektal kanserli hasta ve ekstra sindirim sistemi hastalıkları olan 108 kansersiz hasta bulunmaktadır. Kolorektal kanserli ve kansersiz hastalar *H.* pylori IgG seropozitifliğine göre alt gruplara ayrılmıştır. H. pylori seronegatif ve seropozitif kolorektal kanser alt gruplarının serum kinurenin/triptofan oranındaki artış sıklıkları, H. pylori'nin ortalama kinurenin/triptofan oranı ile karşılaştırılarak tahmin edilmiştir. Çalışmanın sonucunda ilgili kontrollerle karşılaştırıldığında, hem H. pylori seronegatif hem de seropozitif kolorektal kanser hastalarında serum triptofan seviyeleri düşerken (kontroller hastalara *karşı* ; seronegatif: 20.37 ± 0.89 µmol/L *vs* 15.71 ± 1.16 µmol/L, $P < 0.05$; seropozitif: 20.71 ± 0.81 µmol/L *vs* 14.97 ± 0.79 µmol/L, $P < 0.01$) kinurenin/triptofan oranı önemli ölçüde artmıştır (kontroller hastalara *karşı* ; seronegatif: 52.85 ± 11.85 µmol/mmol *vs* 78.91 ± 8.68 µmol/mmol, $P < 0.01$, seropozitif: 47.31 ± 5.93 µmol/mmol *vs* 109.65 ± 11.50 µmol/mmol, $P< 0.01$). Kanser hastalarında neopterin konsantrasyonları, kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yükselmiştir ($P < 0.05$). Kontrol ve kolorektal kanser hasta gruplarında serum neopterin seviyeleri ile kinurenin/triptofan arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (sırasıyla $r_s = 0.494$, $P = 0.0001$ ve $r_s = 0.293$, $P = 0.004$) (Engin 2015).

Kolorektal kansere benzer şekilde, yüksek dereceli adenomlar, plazma triptofanın konsantrasyonunda önemli bir azalmaya ve kinurenin/triptofan oranında artışa neden olmaktadır (Crotti ve ark 2017).

Deng ve çalışma grubu mide kanseri olan hastaların mide suyunda önemli ölçüde daha yüksek triptofan, tirozin ve fenilalanin konsantrasyonuna sahip olduğunu belirtmişlerdir (Deng 2011). Triptofan, kinurenin ve nikotinik asit, gastrit hastalarına

kıyasla mide kanserli hastaların mide suyunda neredeyse 100 kat daha yüksek olmakla birlikte ayrıca mide kanserli hastalarda kinurenik asit ve antranilik asitte dramatik bir artış (yaklaşık 100 kat) gözlenmiştir. Serum kinurenin/triptofan oranı azalırken, mide kanserli hastaların mide suyunda oran belirgin şekilde artmıştır (Choi ve ark 2016). Bu bulguler mide kanseri patofizyolojisinde kinürenin yolunun önemini göstermekte ve kanser kemoterapisi için yeni bir ufuk önermektedir.

Mide kanserli 289 hastayı içeren başka bir çalışmada hastaların %47.7'sinin, özofagus kanserli 234 hastanın %30.3'ünün IDO pozitif tümör hücrelerine sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Nishi ve ark 2018, Kiyozumi ve ark 2019). IDO ekspresyonunun meme kanserinin ilerlemesiyle orantılı olarak arttığı görülmüş olup ilerleyen evreleri daha yüksek yüzdede IDO için pozitiftir (Larrain ve ark 2014). Akciğer kanserinde serum kinurenin/triptofan oranının arttığı ve kanser progresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Suzuki ve ark 2010). Önceki çalışmalar kinürenin yolu ile ilgili genlerdeki mutasyonların melanomlu hastalarda yaygın bulgular olduğunu ortaya koymuştur. $CD4^{+'}$ den türetilen INF-y, IDO aktivitesini arttırmakta ve ardından kinurenin ve kinurenik asit üretimini teşvik etmektedir. Bu ürünler bağışıklık baskılayıcı mekanizmaları güçlendirirken $CD4^{+}$ T hücrelerinin çoğalmasını şiddetle önlemektedir (Pour ve ark 2019). IDO ekspresyonu, melanomun metastatik fazında artış göstermektedir (Sandri ve ark 2020). Farklı pankreas duktal adenokarsinom derecelerinde bulunan IDO'nun belirgin ifadesinin metastatik odaklarda daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Witkiewicz 2008). IDO'nun güçlü ifadesi, pankreas adenokarsinoması olan hastaların daha kötü prognozu ve düşük hayatta kalma oranını önceden bildirir (Kruger ve ark 2019).

Kinürenin yolunun immünosupresif özellikleri, otoimmün hastalıkların yönetimine yardımcı olabilmekte ancak kanser büyümesini artırabilmekte ve tümör hücrelerinin immün yanıttan kaçmasına yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle, kinürenin yolunun bloke edilmesi, kanser kemoterapisi için yeni bir hedef olarak önerilmiştir. Ek olarak, son bulgulara dayanarak, kinurenin yolunun aktivasyonu, kanserlerde sıklıkla daha kötü prognozu ve daha kısa sağkalımı öngörmektedir. IDO aktivitesi, tümör anjiyogenezi, invazyon ve metastaz ile ilişkilidir. Ek olarak, son bulgulara dayanarak, kinurenin yolunun aktivasyonu, kanserlerde sıklıkla daha kötü

prognozu ve daha kısa sağkalımı öngörmektedir. IDO aktivitesi, tümör anjiyogenezi, invazyon ve metastaz ile ilişkilidir (Ala 2021).

Anormal kinürenin yolu ile aterogenez hakkında çeşitli raporlar bulunmaktadır. Tampere vasküler çalışmasında, insan ileri aterosklerotik plaklarının makrofajdan zengin çekirdeklerinde yüksek IDO ekspresyonu gözlenmiştir (Niinisalo ve ark 2010). Kandaki İDO aktivitesinin her iki cinsiyette de daha ileri ateroskleroz ile anlamlı bir pozitif korelasyona sahip olduğu görülmüştür (Niinisalo ve ark 2008). Bu veriler, aktive edilmiş kinürenin yolunun aterogenezde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bir başka çalışmada, obezitesi olan bireylerde dolaşımdaki kinürenin yolu metabolitlerinin artışı rapor edilmiş olup insanlarda obezite ile ilgili olarak kinürenin yolu düzenlemesi analiz edilmiştir. Ayrıca daha önce hiç araştırılmayan kinürenin yolu disregülasyonu ile diyabet arasındaki potansiyel ilişkiyi de araştırılmıştır. Sonucunda; obezitede yağ dokusunda IDO-1 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. E*ş* zamanlı olarak serum kinürenin seviyelerinde ve Kinürenin / Triptofan oranında artış olmuştur. Ek olarak, birincil adipositlerdeki inflamatuar sitokinlere yanıt olarak IDO1, KYNA ekspresyon seviyeleri artmıştır. KMO, birincil adipositlerde ifade edilmiyor olup yağ dokusundaki ekspresyonunun bu nedenle yerleşik makrofajlardaki varlığından dolayı muhtemel olduğu düşünülmektedir. KMO'nun esas olarak mikroglia'da ifade edildiği, nöronlar ve astrositlerde ifade edilmediği beyinde benzer gözlemler zaten tarif edilmiştir. Toplamda, bu veriler, artan kinürenin yolu metabolitlerinin serum seviyeleri tarafından yansıtılan, yağ dokusunda gözlenen genel kinürenin yolu aktivasyonunda inflamasyonun nedensel bir rolü olduğunu göstermektedir (Favennec ve ark 2015).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1 Vakaların Oluşturulması

Bu çalışma 18-65 yaşları arasında BKİ'si 25-30 arasında (Grup 1) 54 katılımcı, BKİ'si 18'in altında (Grup 2) 31 katılımcı, BKİ'si 30'un üstünde (Grup 3)74 katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan bütün bireylerden rutin tetkikleri tamamlanmış olup tıbbi atık olarak kalan kanlar kullanıldı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar sayısı:2021/387). Hastalara ait yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ gibi özellikler tablo 3.1.'de verilmiştir.

2.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmamızda kullandığımız kimyasallar ve malzemeler şu şekildedir;

Tablo 2. 1. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan Kimyasallar ve Cas Numaraları
HPLC kolonu (Phenomenex C18 (50x4.6mm,5µm; part no: 00B-4041-E0))
Azot tüpü(Habaş)
İnternal standart L-Kynurenine-d4 (Toronto Research Chemicals; cat no: K661007-0.5 MG)
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)

2.1.3 Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızda kullandığımız cihazlar aşağıdaki gibidir

Tablo 2. 2. Analizlerde 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)
Evaporator düzeneği (Teknosem teb 40-wel wt, Türkiye)
Ultrasonik Banyo
Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Almanya)
Hassas terazi (Radwag AS 220/C/2, Türkiye)

2.1.4 Kullanılan Ölçekler

Çalışmamıza katılan bireylerin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini ölçmek için Yılmaz ve arkadaşları tarafından önerilen DASS-21 ölçeğini kullandık (Yılmaz ve ark 2017). Bireylerin düzensiz yeme tutum ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla EAT-26 testini kullandık (Devran 2014). Çalışmamızda bireylerin ortorektik yeme davranışlarını belirlemede Arusoğlu tarafından 2006 yılında uyarlama çalışması yapılan ORTO-11 ölçeğini kullandık (Arusoğlu 2006).

2.1.4.1 DASS21 Ölçeği

DASS21 ölçeği bireylerde depresyon, anksiyete ve stres seviyelerini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçekten toplamda 21 soru bulunmaktadır. Her 7'şer soru sırasıyla anksiyete, depresyon ve stres belirtilerini ölçmektedir. Ölçekte 0 "bana uygun değil", 1 "bana biraz uygun", 2 "bana genellikle uygun", ve 3 "bana tamamen uygun" şeklinde puanlama yapılmaktadır. Bu ölçekten yüksek puan almak kişilerdeki anksiyete, depresyon ve stres belirtilerinin arttığını göstermektedir. Yılmaz ve ark (2017). tarafından DASS 21'in geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ölçeğin faktör yüklerinin ,41 ile ,81 arasında değiştiği tespit edilmiş

olup ölçeğe ait verilerin güvenilirlik katsayıları da,755 ile ,822 arasında değişmektedir. Analiz sonuçlarına göre DASS21 ölçeğinin geçerli ve güvenilir bir yapıya sahip olduğu görülmüştür (Yılmaz ve ark 2017).

2.1.4.2 ORTO11 Ölçeği

İlk olarak 2005 yılında Donini ve arkadaşları tarafından ORTO15 şeklinde hazırlanmış olup 2006 yılında Arusoğlu tarafından ORTO11 şeklinde uyarlama çalışması yapılmıştır. Bu ölçek ortoreksiya nervoza riskini hesaplamak için kullanılmıştır. ORTO11 ölçeğindeki maddeler için "her zaman", "sık sık", "bazen" ve "hiçbir zaman" şeklinde 4 farklı yanıt tercihi bulunmaktadır. Toplamda 11 maddeden sadece 6 nolu madde ters puanlanmaktadır. Tüm maddelerin toplanması ile ölçek puanı elde edilmekte olup hesaplanan düşük puanlar ortorektik eğilime işaret etmektedir. Maddeler, bireylerin seçme, satın alma, hazırlama ve kendilerinin sağlıklı olarak nitelendirdikleri besinleri tüketme konularındaki obsesif davranışlarını araştırmaktadır (Arusoğlu 2006).

2.1.4.3 EAT26 Ölçeği

AN semptomlarını incelemek amacıyla Garner ve Garfinkel tarafından geliştirilmiştir (Garner and Garfinkel 1979). Yeme tutum testinin orjinali olan EAT-40'dan ilham alınmaktadır. EAT-26 testinde 26 adet madde mevcuttur ve bu maddelerin puanlarının toplamının değerlendirilmesi ile belirlenir. Test sonucunda bireyler 0 ile 53 arasında puan alabilmektedirler. 20 ve üzeri puanlandırma "anormal yeme davranışı" olan bireyler, 20'nin altındaki bulunan puanlandırma ise "normal yeme davranışı" olan bireyler olarak değerlendirilmektedir (Tuğay 2019). Test 2014 yılında Türkçe kaynaklara uyarlanmış ve ölçme aracı olarak kullanılmıştır (Devran 2014). EAT26'nın diyet yapma davranışı, bulimik davranış ve oral kontrol davranışı olmak üzere 3 tane alt skoru bulunmaktadır. Bu alt skorlardan diyet yapma skoru (EAT26-1) 1,6,7,10,11,12,14,16,17,22,23,24,25 soruların; bulimik davranış skoru (EAT26-2) 3,4,9,18,21 ve 26. soruların; oral kontrol davranış skoru (EAT26-3) ise 2,5,8,13,15,19,20. soruların puanlarının toplanmasıyla bulunmaktadır. 0-2 arası 0, 3=1, 4=2, 5=3 olarak hesaplanmakta ve 25 nolu madde ters puanlanmaktadır.

2.1.5 İstatistiksel Analiz

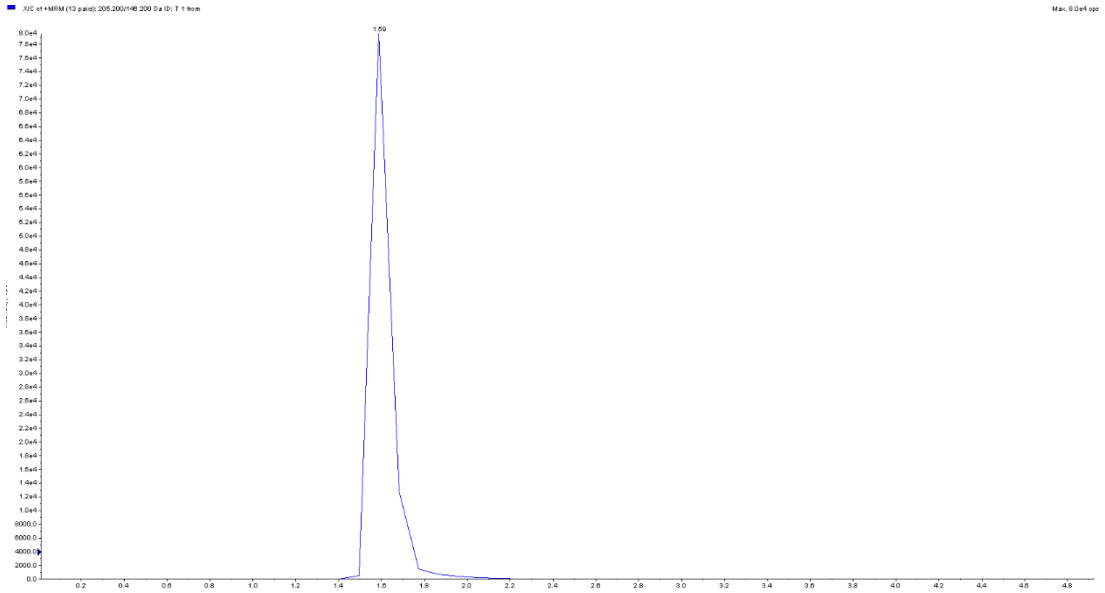
Çalışmamızın istatistiksel analizleri Mikrosoft Excel ve SPSS 16 bilgisayar programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uygulanan ölçüm yöntemin doğruluğu, spesifikliği, linearitesi, tayin limiti, geri kazanımı, tekrarlanabilirliği kontrol edilmiştir. Parametrik dağılım için student t-test ve Ki-kare testi kullanılmıştır. Non-parametrik dağılım ise Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

2.2. Yöntem

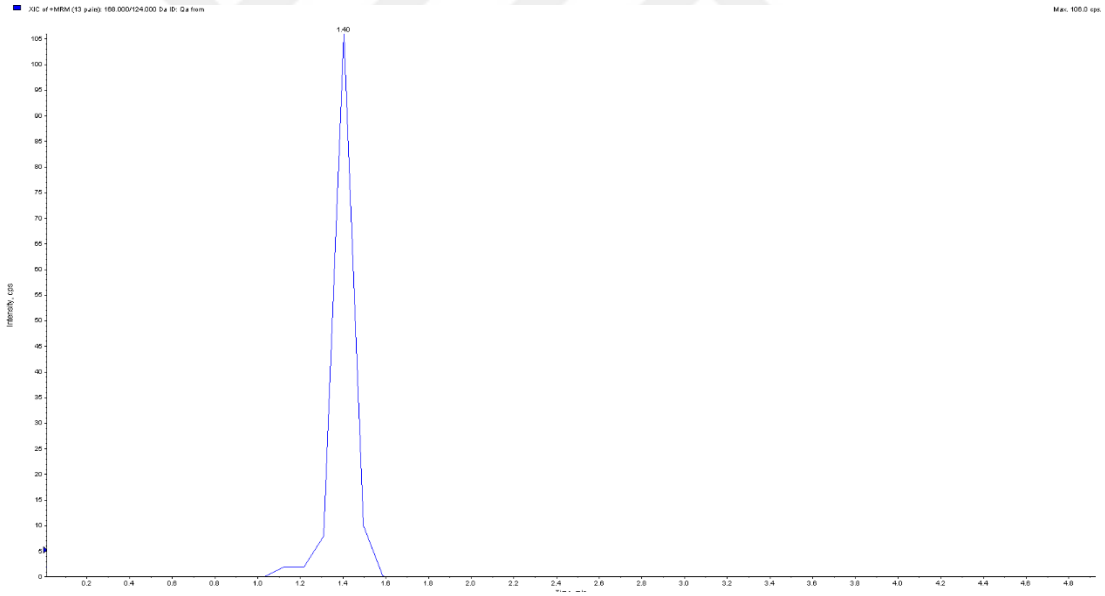
Çalışma prosedürü Tong ve arkadaşlarının belirttiği yöntem modifiye edilerek oluşturulmuştur (Tong ve ark 2017). Kısaca; 300 µl numune üzerine 100 µl internal standart (100 ng/ml donepezil) , çöktürücü ajan olarak 1000 µl asetonitril (%1 formik asit ihtiva eden) eklenerek 30 sn vortekslendi, daha sonra 12 000 rpm'de 10 dak. santrifüj edilerek 1000 µl süpernatandan temiz cam tüplere alınarak azot düzeneği altında uçuruldu. Tüplerdeki kalıntılar 200 µl %0.1 formik asit içeren asetonitril:su (25:75) karışımında çözülerek 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 (Applied Biosystems / MDS Sciex).

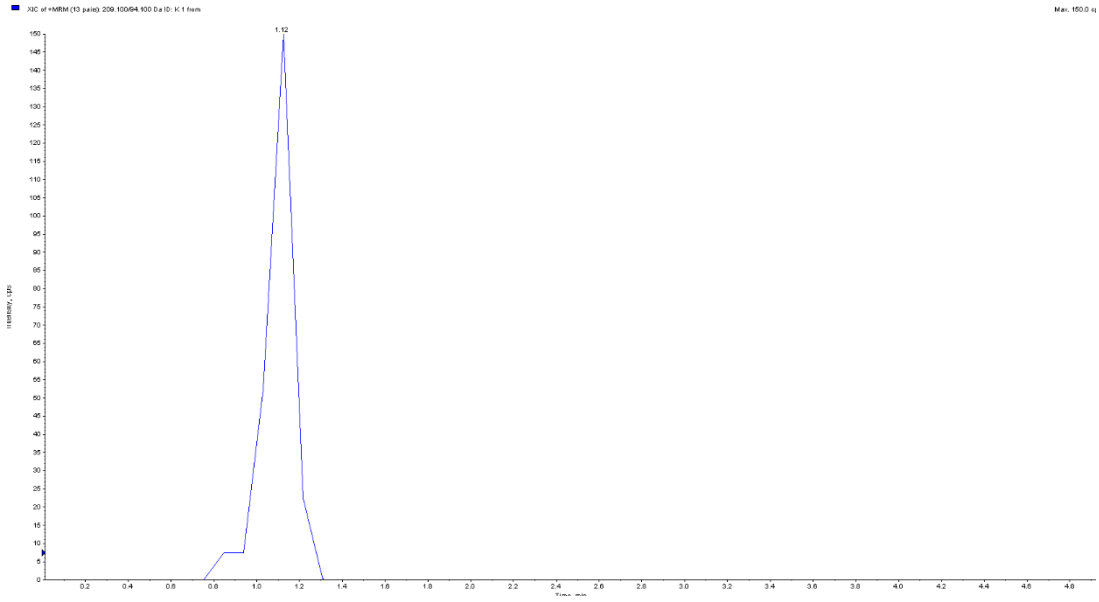
Prekürsör/product iyon m/z değerleri triptofan, kinurenin, kinurenik asit, 3-hidroksiantranilik asit, 3-hidroksikinürenin, quinolinik asit ve donepezil için sırasıyla 205.2/146.2, 209.1/94.1, 190.2/144.0, 154.0/136.0, 225.1/110.0, 168.0/124.0 and 213.1/140.1 idi. Diğer optimizasyon parametreleri şöyleydi: 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.



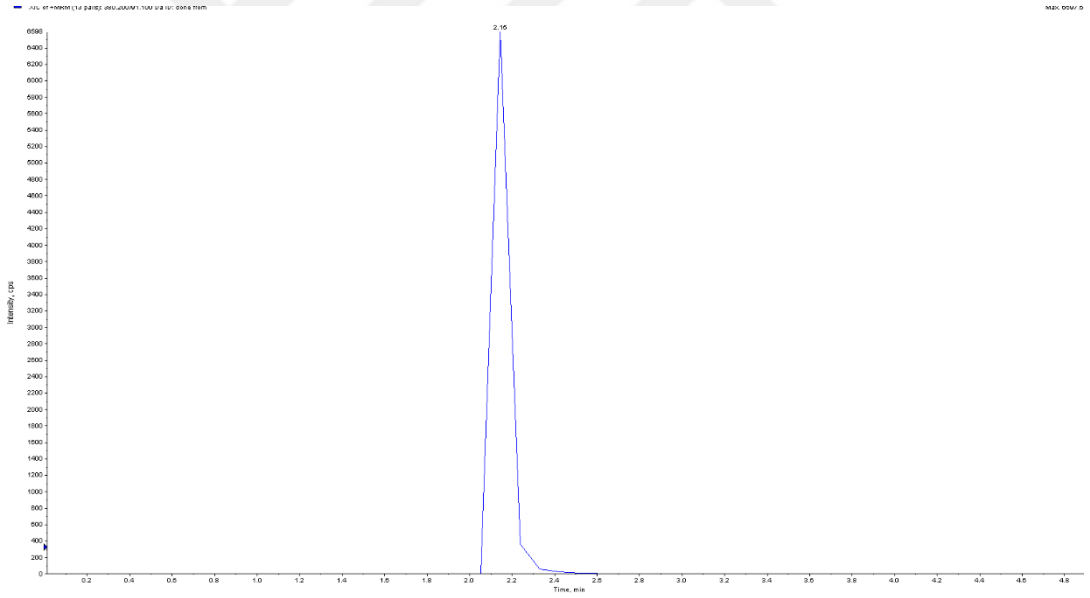
Şekil 2. 1. Katılımcılara ait Triptofan düzeyi kromatogram örneği



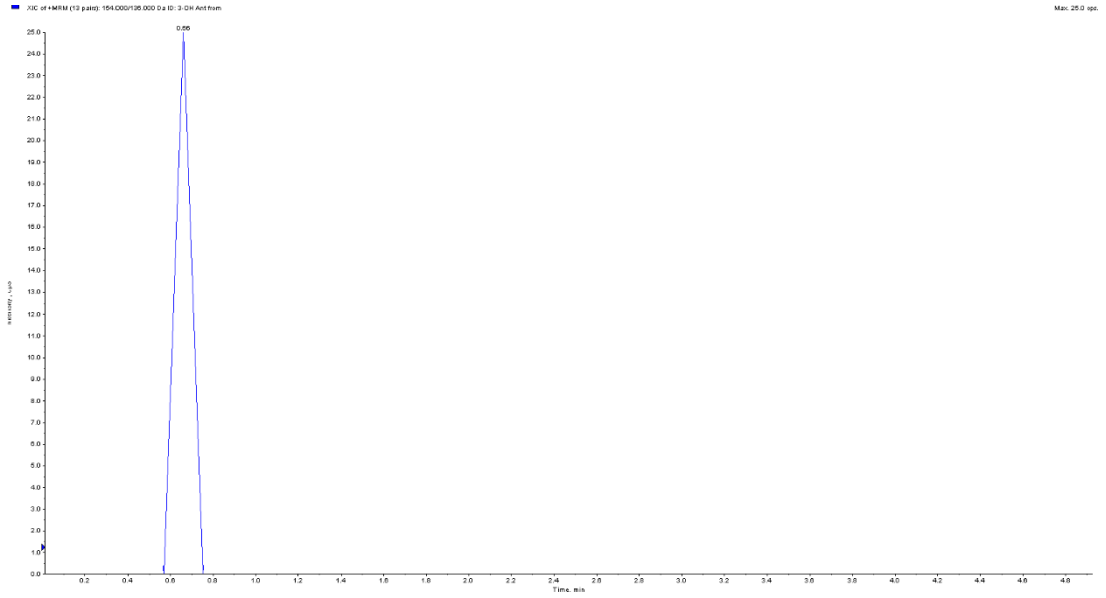
Şekil 2.2. Katılımcılara ait Kinolinik asit düzeyi kromatogram örneği



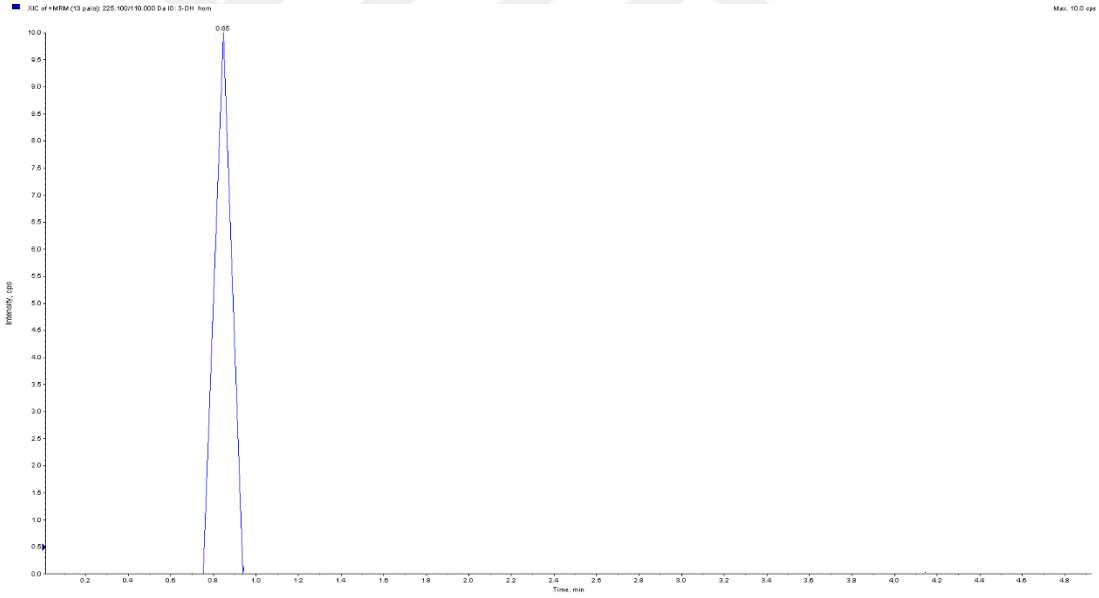
Şekil 2.3. Katılımcılara ait Kinürenin düzeyi kromatogram örneği



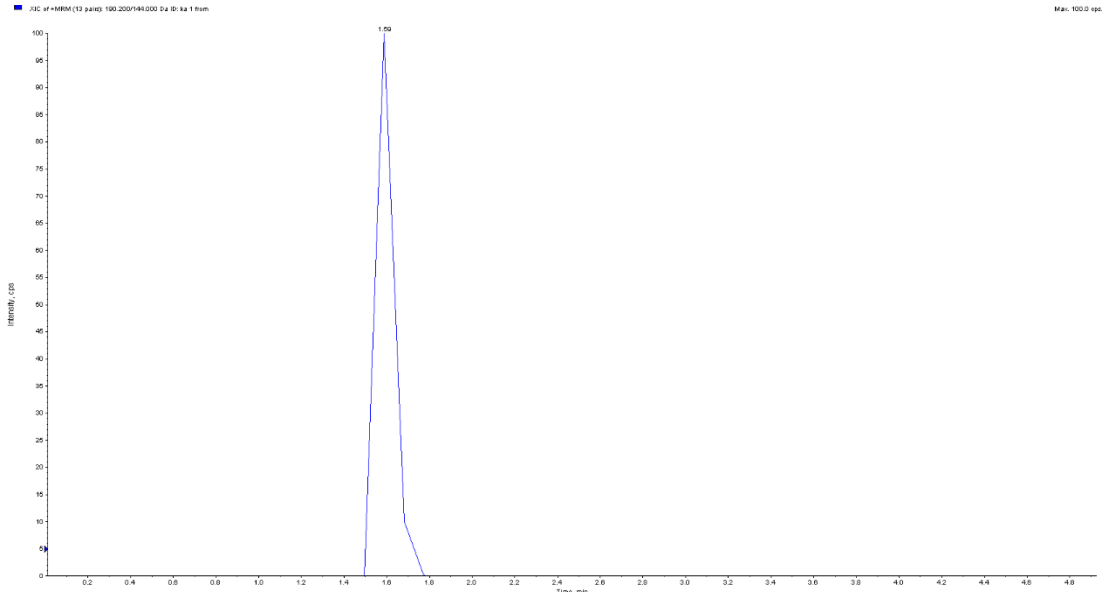
Şekil 2.4. Katılımcılara ait standart kromatogram örneği



Şekil 2.5. Katılımcılara ait 3-OH Antranilik asit düzeyi kromatogram örneği



Şekil 2.6. Katılımcılara ait 3-OH Kinürenin kromatogram örneği



Şekil 2.7. Katılımcılara ait Kinürenik asit düzeyi kromatogram örneği

3. BULGULAR

Çalışmada bulunan Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 olarak gruplandırılan katılımcılardan rutin poliklinik muayeneleri sırasında tespit edilen yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ, sigara alışkanlıkları gibi demografik bilgileri veri kayıt formuna kaydedilmiş ve Tablo 3.1`de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Grupların Demografik Verileri

	Grup 1 (n=54)	**Grup 2 (n=31)**	**Grup 3 (n=74)**
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın
Yaş	29±8,8	29±13,3	40±10,2
Boy	1,67±0,09	1,64±0,05	1,6±0,06
Kilo	63±9,8	44±4,2	88±12,1
BKİ	22±2,12	16±1,55	33±3,59

Triptofan-kinürenin yolağı metabolitlerinin LC-MS/MS cihazında ölçülen değerleri Tablo 3.2`de verilmiştir.

Tablo 3. 2. Grup1, Grup 2 ve Grup 3'te bulunan katılımcıların biyokimyasal verileri

Parametreler	**Grup 1 (n=54)**	**Grup 2 (n=31)**	**Grup 3 (n=74)**
TRP(ng/ mL)	10850[c] (2370-42600)	7933.00[b] (1057-19900)	14950 (3310-30133)
KYN(ng/ mL)	693.50 [d] (201-2690)	1575 (318-3180)	1280 [e] (248-4210)
KYNA(ng/ mL)	16.60 [d] (1.59-39.60)	41.40 (2.88-225.00)	40.20 [e] (4.83-162.0)
HAA(ng/ mL)	16.60 (3,24-254)	23.10 (1.25-79.60)	17.70 (0.63-156.0)
HK(ng/mL)	84.50 [c] (9.19-488.00)	39.50[a] (6.47-298.00)	89.20 (5.37-707.00)
QA(ng/mL)	55.00 (54.70-60.60)	55.30[a] (54.70-65.10)	56.90 [e] (54.70-69.30)
KYN/ TRP	0.07 [d] (0.02-0.29)	0.18 (0.00-0.41)	0.1 [e] (0.02-0.48)

[a] Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında $p<0.01$

[b] Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında $p<0.001$

[c] Grup 2 ile Grup 1 karşılaştırıldığında $p<0,05$

[d] Grup 2 ile Grup 1 karşılaştırıldığında $p<0.001$

[e] Grup 3 ile Grup 1 karşılaştırıldığında $p<0.001$

Çalışmamızda yer alan bütün grupların ortalama TRP, KYN, KYNA, 3-HK,QA 3-HAA serum düzeyleri, BKİ ve KYN/TRP oranının ORTO-11, DASS21 ve EAT26 ölçeklerinin toplam puanları ile arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır.

Tablo 3. 3. Grup 1'e ait ORTO-11, DASS ve EAT-26 ölçekleri ile Triptofan, Kinürenin, 3-OH Kinürenin, 3-OH Antranilik asit, Kinolinik asit, Kinürenik asit, Kinürenin/Triptofan metabolitleri ve BKİ arasındaki korelasyonlar

Ölçekler		ORTO-11	DASS-AN	DASS-DEP	DASS-STRES	EAT26-1	EAT26-2	EAT26-3
TRP	r	-0,79	0,144	-0,60	0,072	0,353	0,11	0,220
	p	0,569	0,298	0,668	0,606	0,009**	0,937	0,110
KYN	r	-0,248	-0,006	-0,170	-0,25	0,503	0,099	0,337
	p	0,071	0,968	0,220	0,860	0,000**	0,477	0,013*
3-HK	r	0,131	-0,074	0,065	0,062	-0,147	-0,127	-0,077
	p	0,343	0,595	0,639	0,654	0,289	0,361	0,582
3-HAA	r	-0,104	-0,001	-0,078	0,133	0,049	0,238	0,122
	p	0,453	0,996	0,574	0,339	0,724	0,083	0,379
QA	r	0,335	0,073	0,065	-0,038	-0,261	-0,051	-0,064
	p	0,13*	0,599	0,640	0,787	0,057	0,714	0,647
KYNA	r	-0,57	0,131	0,113	0,224	0,267	0,158	0,124
	p	0,683	0,346	0,417	0,104	0,051	0,255	0,372
KYN/ TRP	r	-0,114	-0,166	-0,116	-0,050	0,064	0,072	0,021
	p	0,411	0,229	0,405	0,719	0,644	0,607	0,881
BKİ	r	0,251	-0,169	-0,221	-0,180	0,187	0,478	0,187
	p	0,220	0,223	0,107	0,192	0,175	0,000**	0,175

TRP, triptofan; KYN, kinürenin; 3-HK, 3-hidroksikinürenin; 3-HHAA, 3-hidroksiantranilik asit; QA, kinolinik asit; KYNA, kinürenik asit; KYN/TRP, kinürenin/ triptofan oranı; BKİ, beden kitle indeksi; *, p<0,05; **,p<0,01

Grup 1'de Spearman korelasyon analizinde TRP ile EAT26-1 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (p=0,009). KYN ile EAT26-1 ile EAT26-3 arasında ve BKİ ile EAT26-2 arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla p değerleri 0,000 ve 0,013 ve 0,000) Diğer değişkenler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 3.3.)

Tablo 3. 4. Grup 2'ye ait ORTO-11, DASS ve EAT-26 ölçekleri ile Triptofan, Kinürenin, 3-OH Kinürenin, 3-OH Antranilik asit, Kinolinik asit, Kinürenik asit, Kinürenin/Triptofan metabolitleri ve BKİ arasındaki korelasyonlar

Ölçekler		ORTO-11	DASS-AN	DASS-DEP	DASS-STRES	EAT26-1	EAT26-2	EAT26-3
TRP	r	-0,310	-0,110	-0,211	-0,096	-0,066	-0,407	0,000
	p	0,149	0,616	0,334	0,663	0,764	0,054	1,000
KYN	r	-0,329	0,259	0,108	0,231	0,123	-0,252	0,127
	p	0,125	0,232	0,624	0,290	0,577	0,247	0,562
3-HK	r	-0,111	-0,320	-0,592	-0,342	-0,109	-0,229	0,004
	p	0,613	0,137	0,003**	0,110	0,619	0,294	0,984
3-HAA	r	-0,278	0,198	0,447	0,367	0,067	-0,245	0,045
	p	0,199	0,365	0,033*	0,085	0,760	0,259	0,838
QA	r	-0,294	0,315	0,113	0,255	-0,095	-0,199	-0,080
	p	0,173	0,143	0,607	0,241	0,667	0,364	0,718
KYNA	r	-0,521	-0,152	-0,117	-0,079	-0,007	-0,487	-0,027
	p	0,011*	0,489	0,595	0,718	0,975	0,018*	0,902
KYN/ TRP	r	-0,148	0,455	0,276	0,460	0,128	0,037	0,164
	p	0,500	0,029*	0,202	0,027*	0,560	0,866	0,454
BKİ	r	-0,138	0,062	-0,114	-0,265	0,065	0,275	0,121
	p	0,501	0,762	0,578	0,190	0,752	0,174	0,556

TRP, triptofan; KYN, kinürenin; 3-HK, 3-hidroksikinürenin; 3-HHAA, 3-hidroksiantranilik asit; QA, kinolinik asit; KYNA, kinürenik asit; KYN/TRP, kinürenin/ triptofan oranı; BKİ, beden kitle indeksi; *, p<0,05; **,p<0,01

Grup 2'de Spearman korelasyon analizinde 3-HK ile DASS-depresyon arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (p=0,003). KYNA ile ORTO-11 ile EAT26-2 arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla p değerleri 0,011 ve 0,018) Ayrıca KYN/TRP oranı ile DASS-anksiyete ve DASS-stres pozitif koreledir (sırasıyla p değerleri 0,029 ve 0,027). Diğer değişkenler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 3.4.)

Tablo 3. 5. Grup 3'e ait ORTO-11, DASS ve EAT-26 ölçekleri ile Triptofan, Kinürenin, 3-OH Kinürenin, 3-OH Antranilik asit, Kinolinik asit, Kinürenik asit, Kinürenin/Triptofan metabolitleri ve BKİ arasındaki korelasyonlar

Ölçekler		ORTO-11	DASS-AN	DASS-DEP	DASS-STRES	EAT26-1	EAT26-2	EAT26-3
TRP	**r**	-0,139	-0,020	0,126	-0,087	-0,203	-0,008	-0,121
	p	0,248	0,867	0,296	0,471	0,090	0,948	0,313
KYN	**r**	-0,132	-0,017	0,002	-0,212	-0,287	-0,103	-0,140
	p	0,273	0,888	0,986	0,075	0,015*	0,392	0,245
3-HK	**r**	-0,068	-0,185	-0,085	-0,157	0,094	-0,246	0,008
	p	0,576	0,122	0,483	0,192	0,436	0,039*	0,949
3-HAA	**r**	-0,063	-0,148	-0,087	-0,048	-0,043	-0,198	0,171
	p	0,603	0,218	0,471	0,690	0,724	0,098	0,154
QA	**r**	-0,167	-0,019	0,133	-0,083	-0,176	0,197	-0,055
	p	0,164	0,875	0,269	0,490	0,143	0,100	0,650
KYNA	**r**	-0,204	-0,124	0,015	-0,037	-0,046	0,076	-0,131
	p	0,88	0,304	0,899	0,758	0,706	0,530	0,276
KYN/ TRP	**r**	-0,019	-0,010	-0,095	-0,116	-0,135	-0,078	-0,039
	p	0,878	0,936	0,429	0,334	0,263	0,519	0,748
BKİ	**r**	-0,074	0,168	0,169	0,136	-0,234	-0,261	-0,154
	p	0,539	0,161	0,159	0,257	0,049*	0,028*	0,199

TRP, triptofan; KYN, kinürenin; 3-HK, 3-hidroksikinürenin; 3-HHAA, 3-hidroksiantranilik asit; QA, kinolinik asit; KYNA, kinürenik asit; KYN/TRP, kinürenin/ triptofan oranı; BKİ, beden kitle indeksi; *, p<0,05

Grup 3'te Spearman korelasyon analizinde KYN ile EAT26-1 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (p=0,015). BKİ ile EAT26-1 ve EAT26-2 arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla p değerleri 0,049 ve 0,028) Ayrıca 3-HK ile EAT26-2 pozitif koreledir (0,039). Diğer değişkenler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 3.5.)

Tablo 3. 6. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün ORTO-11 ölçeği puanları

GRUP 1				GRUP 2				GRUP 3			
n(54)	**min.**	**max.**	**ort. ±ss**	**n**(31)	**min.**	**max.**	**ort. ±ss**	**n(74)**	**min.**	**max.**	**ort. ±ss**
Orto-11	14	43	30.5±7.39	**Orto-11**	11	37	24.2±7.51 [a]	**Orto-11**	16	38	23.4±6.01 [b]

[a] Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında p<0.001

[b] Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında p<0.001

Araştırmaya katılan Grup 1'deki bireylerin ORTO-11 puan ortalamaları 30.5±7.39, Grup 2'nin puan ortalaması 24.2±7.51 ve Grup 3'ün puan ortalaması 23.4±6.01 bulunmuştur (Tablo 3.6.).

Tablo 3. 7. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün DASS ölçeği puanları

GRUP 1				GRUP 2				GRUP 3			
n(54)	**min**	**max**	**ort. ±ss**	**n**(31)	**min**	**max**	**ort. ±ss**	**n(74)**	**min**	**max**	**ort. ±ss**
DASS an	0	25	6.1±4.24	**DASS an**	0	19	6.7±6.69	**DASS an**	0	17	6.22±5.01
DASS dep	0	18	4.6±5.14	**DASS dep**	0	20	9.7±7.58	**DASS dep**	0	20	7.6±7.19
DASS stres	1	16	5.9±4.06	**DASS stres**	0	22	10.3±7.14 [a]	**DASS stres**	0	20	9.7±6.27

[a] Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında p<0.001

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün DASS ölçeği puanları ortalamalarına bakıldığında Grup 1'in DASS-AN puan ortalaması 6.1±4.24, Grup 2'nin puan ortalaması 6.7±6.69 ve Grup 3'ün puan ortalaması 6.22±5.01 olarak bulunmuştur. DASS-DEP puan ortalamaları ise Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla 4.6±5.14, 9.7±7.58 ve 7.6±7.19'dur. Grupların DASS-STRES puanları ortalaması ise Grup 1'de 5.9±4.06, Grup 2'de 10.3±7.14 ve Grup 3'te 9.7±6.27'dir (Tablo 3.7.).

Tablo 3. 8. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün EAT-26 ölçeği puanları

GRUP 1				GRUP 2				GRUP 3			
n(54)	**min**	**max**	**ort. ±ss**	**n(31)**	**min**	**max**	**ort. ±ss**	**n(74)**	**min**	**max**	**ort. ±ss**
EAT 26-1	8	46	22.6±11.73	**EAT 26-1**	10	67	34.3±16.6[a]	**EAT 26 1**	13	65	34.3±10.9[b]
EAT 26-2	0	12	6.7±1.99	**EAT 26-2**	5	25	12.2±5.18[c]	**EAT 26 2**	0	24	8.5±5.29
EAT 26-3	3	23	9.7±6.23	**EAT 26-3**	2	37	16.9±8.15[d]	**EAT 26 3**	2	36	12.7±7.37[e]

[a] Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında p<0.001

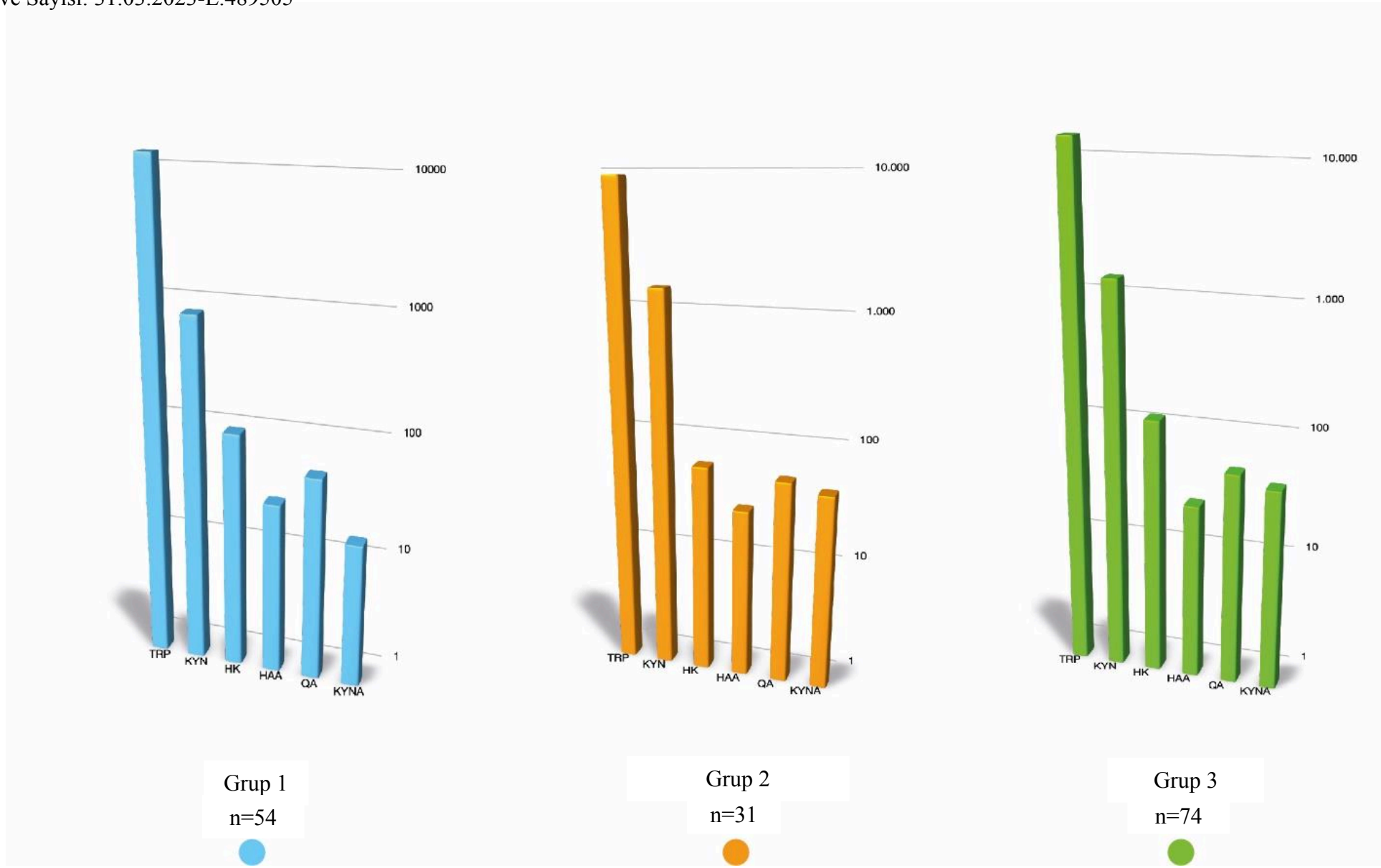
[b] Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında p<0.001

[c] Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında p<0.05

[d] Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında p<0.001

[e] Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında p<0.05

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün EAT-26 ölçeği puanları ortalamalarına bakıldığında Grup 1'in EAT 26-1 puan ortalaması 22.6±11.73, Grup 2'nin puan ortalaması 34.3±16.6 ve Grup 3'ün puan ortalaması 34.3±10.9 olarak bulunmuştur. EAT 26-2 puan ortalamaları ise Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla 6.7±1.99, 12.2±5.18 ve 8.5±5.29'dir. Grupların EAT 26-3 puanları ortalaması ise Grup 1'de 9.7±6.23, Grup 2'de 16.9±8.15 ve Grup 3'te 12.7±7.37'dir (Tablo 3.8.).



Grafik 3. 1. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te bulunan katılımcıların biyokimyasal verilerinin histogramı

4.TARTIŞMA

Yeme bozuklukları, ergen kızlarda ve genç erişkin kadınlarda önemli bir fiziksel ve psikososyal morbidite nedenidir. Yeme bozukluklarında ölüm oranı başta tıbbi komplikasyonlar ve intihar olmak üzere diğer psikiyatrik durumlara kıyasla önemli ölçüde yüksektir. Tüm yaş gruplarını (çoğunlukla çocukluk ve ergenlik dönemindeki çocukları), cinsiyetleri, sosyoekonomik grupları ve kültürleri etkileyerek tüm yaşam boyunca bireyleri etkiler (Hambleton ve ark 2022). Görülme sıklığı erkek popülasyonda çok daha azdır. Yeme bozukluklarının nedeni karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik bir yatkınlık olabilmekle birlikte belirli çevresel risk faktörleri de söz konusu olabilmektedir (Fairburn ve Harrison 2003). Yeme bozukluklarının doğuştan var olması durumuyla birlikte yeme bozukluğu ile yaşayan kişilerin psikiyatrik ve tıbbi komorbiditelere ek olarak psikolojik, sosyal ve işlevsel sınırlamalar gibi sorunlarının bulunması alışılmış bir durumdur.

Yeme bozuklukları ile ilişkili tıbbi komorbiditeler, hafiften şiddetli ve hayatı tehdit edici olabilir; kardiyak, metabolik, gastrointestinal ve üreme sistemleri dahil olmak üzere tüm vücut sistemlerinde komplikasyonlar gözlenmekle birlikte yeme bozuklukları genellikle diğer psikiyatrik durumlarla birlikte ortaya çıkar (Hambleton ve ark 2022). Yeme bozuklukları vücut kitle indeksine göre sınıflandırılabilen ve aşırı yeme veya kusma gibi anormal yeme davranışları ile karakterize edilen bir dizi alt grubu içermektedir.

AN, yoğun bir kilo alma korkusu ve ciddi diyet kısıtlamalarını veya aşırı egzersiz gibi diğer kilo verme davranışlarını içermektedir. Bulimia nervoza da AN gibi beden ağırlığı kontrolünü ön planda tutan ancak AN'den farklı olarak hastaların normal veya normalin üstünde beden ağırlığına sahip olmasıdır. Bu hastalarda durduramadıkları yeme atakları başladığında kısa sürede yüksek enerji içeriğine sahip besinleri hızlı bir şekilde tüketme eğilimi vardır. Ve devamında hissettikleri suçluluk duygusu ve şişmanlama korkusu ile kusma veya laksatif kullanımına yönelirler (Gallop ve ark 2021).

Tıkınırcasına yeme bozukluğunda hastanın yediği besinlerin içeriğinde ve miktarında kontrolsüzlük hakimdir. Kusma veya laksatiflerin kötüye kullanımı söz konusu değildir. Ek olarak içerdiği özellikler arasında rahatsız edici derecede doyuncaya kadar yemek yeme, fiziksel olarak aç değil iken yemek yeme, tek başına

yemek yeme ve depresyon veya suçluluk duyguları yer alır. TYB depresyon ve kişilik bozuklukları dahil olmak üzere artan psikopatoloji ile ilişkilidir. TYB obez bireylerle sınırlı olmamakla birlikte en çok bu grupta görülmekte ve tedavi olmak isteyen kişiler bunu aşırı yemekten çok fazla kilonun tedavisi için yapmaktadırlar. Toplum örneklemlerinde TYB prevalansı %2-5 arasında, kilo kontrol tedavisi arayan bireylerde prevalans %30 olarak bulunmuştur (Zwaan 2001).

Besleyici bir içeriği olmayan (tebeşir, kağıt, kir) veya hatta besin olmayan maddelerin belli aralıklarla yüksek miktarlarda tüketimi ile karakterize bir yeme bozukluğu olan pika sıklıkla mental retardasyon ve gelişimsel birtakım problemler ile ilgili olup gelişimsel engelli kişilerde sık görülebilmektedir (Kaçar ve Hocaoğlu 2019). Yeme bozukluğunun alt gruplarından biri olan ruminasyon bozukluğu (RD), gastroözefajial reflü (GÖRH) gibi tıbbi bir duruma bağlı olmayan, mide bulantısı, istemsiz öğürme veya iğrenme olmadan yemek yedikten sonra yemeğin regürjitasyonunu içerir. Yeme bozukluğunun bir başka alt grubu kilo alma korkusunun eşlik etmemesi sebebiyle AN ve BN tablosundan farklı değerlendirilen kaçıngan/kısıtlayıcı besin alım bozukluğudur. Belirli bir beslenme veya yeme bozukluğu tanı kriterlerini karşılamıyan fakat bu konularda problem yaşayan kişiler için planlanmış bir başka grup mevcuttur. Bu grup diğer tanımlanmış beslenme ve yeme bozukluğu olarak adlandırılmıştır. DSM-IV tanı sisteminde, semptomları AN veya BN kriterlerine uymayan hastalar ise “Başka Türlü Adlandırılamayan Yeme Bozukluğu” (EDNOS) artık kategorisinde gruplandırılmıştır (Mustelin ve ark 2016).

Kinürenin yolu temel amino asit L-triptofanın degredasyonunun ana yoludur. Normal fizyolojik koşullar altında kinürenin, TDO2 tarafından NAD^+’nın substratı olarak triptofandan üretilir ve kinürenin yolu tüm triptofan metabolizmasının yaklaşık %90-95’inden sorumludur (Badawy ve Guillemin 2019). Kinürenin yolu ayrıca ekstrahepatik dokularda da mevcuttur ancak triptofan degredasyonundaki rolü minimaldir (%5-10). Bununla birlikte immün sistem aktivasyonu veya inflamasyonu ile karakterize edilen durumlarda çoğu ekstrahepatik doku dolaşımdaki triptofanı IDO enzimi ile kinürenine dönüştürür ve sistemik kinürenin seviyeleri önemli ölçüde artar. TDO aktivitesi inflamasyondan etkilenmez iken esas olarak triptofan konsantrasyonları ve insülin ile kortizol gibi genel metabolik düzenleyiciler tarafından düzenlenir. IDO, antijen sunan hücrelerde ve stromal hücrelerde IFN-γ, T-yardımcı

hücre-1 (Thl) gibi proinflamatuar uyaranlarla güçlü bir şekilde indüklenir. Plazma Kinürenin/Triptofan oranı genellikle IDO aktivitesini tahmin etmek için kullanılır.

Yaptığımız çalışmada, Grup 1'e göre hem Grup 2 hem de Grup 3'te serum kinürenin düzeylerinin ve Kinürenin/Triptofan oranının arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Triptofan düzeylerinin ise Grup 1'e kıyasla Grup 2'de azaldığı ve yine Grup 1'e kıyasla Grup 3'te arttığı gösterilmiştir ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Lischa ve ark (2021). tarafından yapılan bir çalışmada morbid obez çocuklarda BKİ ve vücut yağ oranı ile plazma triptofan seviyeleri pozitif korele bulunmuştur.

Velioğlu ve ark (2022). tarafından yapılan obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisinin değerlendirildiği 88 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada triptofan ile kilo, bel çevresi ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Velioğlu ve ark 2022).

Ninomiya ve ark (2020). tarafından yapılan bir çalışmada iskelet kasları ile düşük triptofan seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmaya Gifu Üniversitesi Hastanesinde tedavi edilen birincil diffüz büyük B hücreli lenfomalı 54 hasta dahil edilmiştir. Herhangi bir tedaviye başlamadan önce hastalardan serum örnekleri alınmış ve klinik özellikleri kayıt edilmiştir. Serum triptofan ve kinürenin seviyeleri spektrofotometrik dedektör (Tosoh ultraviyole-8000, Tosoh, Tokyo, Japonya) veya floresan spektrometrik dedektör (Hitachi, Tokyo, Japonya) ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ölçülmüştür. Psoas kası, quadratus lumborum, transversus abdominis, dış ve iç eğik kaslar, rektus abdominis ve erektör spinanın dahil edildiği iskelet kası kütlesi ise tedavi başlanmadan önce elde edilen bilgisayarlı tomografi taramalarının saklanan görüntüleri kullanarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastalarda serum triptofan düzeyleri ile iskelet kası kütlesi arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (Ninomiya ve ark 2020). Bizim bulgularımızda da triptofan düzeyi en düşük Grup 2'de görülmüştür. Grup 2'nin düşük kas kütlesine sahip olduğu göz önünde bulundurulursa bu araştırma bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Cussotto ve ark (2020). tarafından 85 obez yetişkinin katıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı obez katılımcıların obez olmayan kontrollere göre

kinürenin ve mikrobiyota aracılı triptofan metabolizmasının indol yollarındaki değişiklikleri araştırmak ve bunların sistemik inflamasyon ile ilişkisini belirlemektir. Çalışmanın sonucunda obez grupta plazma kinürenin/triptofan oranının arttığı gözlemlenmiştir. Bu oranın incelenen tüm popülasyonda sistemik inflamasyon seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür (Cussotto ve ark 2020).

Fellendorf ve ark (2021). tarafından yapılan bir çalışmada IFN-y tarafından aktive edilen hücresel immün yanıtın kinürenin ekseni boyunca triptofan katabolizmasına ve neopterin oluşumuna etkisine bakılmıştır. Kendi aralarında normal vücut ağırlığı ve fazla kilolu olacak şekilde kategorize edilmiş 226 bipolar bozukluğu olan hasta ve 142 kontrol grubunda çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubuna kıyasla bipolar bozukluğu bulunan bireylerde daha yüksek serum kinürenin seviyeleri ve yüksek kinürenin/triptofan oranı görülmüştür. Bu çalışma ayrıca bipolar bozukluk tanısına bakılmaksızın kinürenin düzeylerinde fazla kilolu kategoride ideal BKİ'ye sahip bireylere göre daha yüksek seviyeler gösteren önceki sonuçları doğrulamıştır (Fellendorf ve ark 2021).

Aktive olan bağışıklık sistemi ve inflamatuvar uyaranların sonuçlarından biri İDO enzim aktivitesindeki artıştır. Artan Kinürenin/Triptofan oranı, indüklenmiş İDO aktivitesinin bir göstergesidir. Sonuçlarımız Grup 2 ve Grup 3'te triptofanın kinürenin yolu ile parçalanmasının hızlandığına dair yeni bir kanıt sunmaktadır. Hızlandırılmış kinürenin yolu, yüksek inflamasyon durumunu yansıtır. Yeung ve ark tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada obez ve tip 2 diyabet tanısı olan 20 katılımcının bariatrik cerrahi öncesi ve post-op 3 aylık zaman diliminde kan örnekleri alınmış olup operasyon sonrası triptofan düzeyi daha düşük bulunmuştur. Obezitenin tetiklediği inflamasyon ve immünmodülasyonun tip 2 diyabet ve triptofan yoluyla bağlantılı olduğuna inanılmaktadır.. Aynı zamanda adipoz doku ve proinflamatuar makrofajlar içindeki İDO, KMO, kinüreninaz ve kinürenin aminotransaminaz (KAT) dahil olmak üzere triptofan-kinürenin yolundaki tüm anahtar enzimlerin artan gen ekspresyonuyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile bu hipotezler desteklenmektedir.

KYNA, kinürenin yolu metabolitleri arasında en pleiotropik moleküllerden biridir. KYNA , NMDA , a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörü (AMPA) ve kainat reseptörleri ile a7 nikotinik asetilkolin

reseptörü (a7nAChR) dahil olmak üzere iyonotropik glutamat reseptörlerinin bir antagonistidir. Kinürenik asidin etkileri bu hedeflere atfedilmiştir. KYNA, merkezi sinir sistemindeki bu reseptörler aracılığıyla işlevlerini yerine getirirken, ana aracılar periferik dokulardaki G-protein-bağlı reseptör 35 (GPR35) ve aril hidrokarbon reseptörüdür (AhR). Bu reseptörler geniş çapta eksprese edilir ve kinurenik asidin immünosüpresif ve anti-inflamatuar etkilerine, sinyal yollarının aracılık ettiği düşünülmektedir. KYNA çeşitli endokrin ve metabolik hastalıkların patogenezinde ve gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Egzersiz, iskelet kaslarında KYNA üretimini teşvik etmekte ve uzun vadede termojenezi arttırarak kilo alımını, insülin direncini ve iltihaplanmayı sınırlandırmaktadır. Ek olarak KYNA anne sütünde de bulunmakta ve bebeklerde anti-obezite ajanı olarak işlev görebilmektedir (Zhen ve ark 2022). Çalışmamızda KYNA düzeyleri Grup 1'e kıyasla Grup 2 ve Grup 3'te anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken Grup 2 ve Grup 3'ün kendi arasında anlamlı bir fark görülmediği saptanmıştır. Ek olarak, KYNA bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkiye sahiptir. Bu nedenle tip 2 diyabet, inflamatuar barsak hastalığı gibi çeşitli inflamatuar hastalıklarda yüksek serum KYNA düzeylerinin, inflamasyonu sınırlamak için bir telafi mekanizması olduğu düşünülmektedir.

Shestopalov ve ark (2021). yaptıkları çalışmada obez hastalarda triptofan metabolizmasının indol, kinürenin ve serotonin yolaklarının bakteriyel ve ökaryotik kökenli metabolitlerinin içeriğini incelemişlerdir. Serum metabolitlerinin konsantrayonlarını inceledikten sonra sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda mikrobiyal ve ökaryotik kökenli triptofan metabolitlerinin serum düzeylerinin obez hastalarda anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Aynı zamanda obez hastalarda kinürenin metabolizmasına bağlı olarak oluşan serum kinurenik ve QA konsantrasyonları artmıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir (Shestopalov ve ark 2021).

Çalışmamızda Grup 3'te serum QA düzeyleri Grup 1'e göre daha yüksektir ve anlamlıdır. Grup 2 ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı değildir. 3-hidroksiantranilik asit düzeyleri her iki grupta da Grup 1'e kıyasla yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. QA fizyolojik fonksiyonlarını , normalde nörotransmitter glutamatı bağlayan NMDA reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir . QA bir glutamat agonistidir ve NMDA

reseptörlerini eksitotoksisite düzeyine kadar güçlendirebilir. QA nörotoksik etkilerini eksitotoksisite , reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve oksidatif stresin aracılık ettiği mekanizmalar yoluyla gösterir. Artan QA seviyeleri Grup 2 ve Grup 3'te oksidatif stres ile ilişkili olabilir . Heyes ve ark (1992). tarafından yapılan çalışmada inflamatuar hastalıkların merkezi sinir sistemi içinde QA, KYNA ve L-kinürenin birikimi ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Heyes ve ark 1992).

Favennec ve ark (2015). tarafından yapılan bir çalışmada obezitede kinürenin yolu, dolaşımdaki kinürenin seviyeleri ve adipoz dokuda kinürenin yolu enzimlerinin ekpresyonu değerlendirilerek analiz edilmiştir. Bu çalışmada triptofan ve kinürenin yolu metabolit seviyeleri, DESIR kohortundan bireylerin serumunda ve ABOS kohortundan obezite, diyabetik veya normoglisemik kadınlarda ölçülmüştür. DESIR kohortunda kinürenin ve kinürenin/ triptofan oranının BKİ ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum obezitesi olan bireylerin serumunda diğer kinürenin yolu metabolitlerinin de artabileceğini düşündürmektedir. Kinürenin yolu enzimlerinin gen ifadeleri, ABOS kohortundan kadınların omental ve deri altı adipoz dokusunda, insan birincil adipositlerinde ve monosit türevli makrofajlarda analiz edilmiştir. Bu çalışmada, 231 tip 2 diyabetli katılımcı ve tüm kohorttan rastgele örneklenen 836 kişiyi içeren bir vaka-kohort tasarımı kullanılmıştır. Açlık serum numuneleri Metabolon platformu (Durham, NC) tarafından işlenmiştir. Metanol ile protein çökeltmesi sonrasında numuneler, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) ve LC-MS/MS ile birleştirilmiş sıvı kromatografisi kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmanın sonucunda DESIR kohortunda kinurenin seviyeleri, BKİ ve daha yüksek bir HOMA2-IR insülin direnci indeksi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Kinürenin, KYNA ve QA seviyeleri, daha yüksek BKİ ile ilişkilendirilmiştir ($p<0,05$).

Bazı kinürenin yolu enzim genlerinin IDO1, kinüreninaz, KMO ve kinürenin aminotransferaz III (CCBL2) ekspresyonu, yağ oranı düşük katılımcılar ile karşılaştırıldığında obez grupta omental adipoz dokuda artış göstermiştir. Bu genlerin expresyonu insan primer adipositlerinde proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenmektedir (Favennec ve ark 2015).

Yaptığımız çalışmada Grup 1 ve Grup 3 kıyaslandığında kinürenin yolu metabolitlerinden olan QA ve KYNA düzeyi Grup 3'te anlamlı bir şekilde yüksektir

($p<0.001$). 3-hidroksikinürenin ve hidroksi antranilik asit düzeyleri de Grup 3'te yine Grup 1'e kıyasla yüksektir fakat bu yükseklik anlamlı değildir.

Bulgularımız Grup 1'e kıyasla Grup 2 ve Grup 3'te kinürenin seviyelerinin arttığını göstermektedir. Grup 2 ve Grup 3'te artan serum kinürenin, kinürenik asit, QA seviyeleri, kinürenin yolu metabolizmasındaki dengesizliklerin beslenme bozukluğu patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Grup 2'de azalmış serum triptofan, 3-HK seviyeleri triptofanın kinürenin yolu dışındaki metabolik yollarla bozunması veya triptofan kinürenin yolu metabolit seviyeleri dengesindeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Çalışmamız serum örneklerinde triptofan-kinürenin yolağı metabolit düzeylerini inceleyerek beslenme bozukluğu ile inflamatuar hastalıklar arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına katkıda bulunmuştur.

6.KAYNAKLAR

Aarsland ve ark 2015 Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case–control study.Bergen : Behavioral Brain Functions, 11.

Akyürek Bolat Ö, 2021. Tıkınırcasına yeme bozukluğu olan ekzojen obezite tanılı hastalarda duygu düzenlemenin ve yeme tutumunun incelenmesi. Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı.

Ala M, 2021.The footprint of kynurenine pathway in every cancer: a new target for chemotherapy. European Journal of Pharmacology, 2021, 896.

Arusoğlu G, 2006. Sağlıklı Beslenme Takıntısı (Ortoreksiya) Belirtilerinin İncelenmesi Ve Orto-15 Ölçeğinin Uyarlanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı Bilim Uzmanlığı Tezi.

Badawy A, Guillemin G, 2019. The Plasma [Kynurenine]/[Tryptophan] Ratio and Indoleamine 2,3-Dioxygenase: Time for Appraisal. Cardiff : International Journal of Tryptophan Research, 12.

Bahap L, 2021. Ofis çalışanlarında iş stres düzeyi ile yeme bozukluğu davranışı arasındaki ilişki. Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı.

Becker A,1999. Eating Disorders. New England Journal of Medicine, 340(14), 1092-1098.

Belladonna M. ve ark, 2007. Immunosuppression Via Tryptophan Catabolism: The Role of Kynurenine Pathway Enzymes. Transplantation, 84.

Bezek Özsoy D, 2021. Anoreksiya Nervoza ve Bulimiya Nervozada Bilişsel Esneklik ve Santral Koherensin Duygu Düzenleme Becerileri ile İlişkisinin İncelenmesi. İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

Black D, Grant J, 2014. DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders.American psychiatric Publishing, 23.

Brandacher G ve ark, 2007. Chronic Immune Activation Underlies Morbid Obesity: Is IDO A Key Player? Current Drug Metabolism, 8, 3.

Caroleo M ve ark 2019. Brain-Behavior-Immune Interaction: Serum Cytokines and Growth Factors in Patients with Eating Disorders at Extremes of the Body Mass Index (BMI) Spectrum. Nutrients.

Charlotte B ve ark 2014.Pica and rumination behavior among individuals seeking treatment for eating disorders or obesity. International Journal of Eating Disorders, 48.

Chen Y, Guillemin G, 2009. Kynurenine pathway in humans: disease and health states. Journal of Tryptophan Research.

Choi ve ark, 2016. Development of simultaneous analysis of tryptophan metabolites in serum and gastric juice – an investigation towards establishing a biomarker test for gastric cancer diagnosis. Biomedical Chromatography, 30, 1963-1974.

Crotti S ve ark ,2017.Tryptophan metabolism along the kynurenine and serotonin pathways reveals substantial differences in colon and rectal cancer. Metabolomics, 13.

Cussotto S ve ark, 2020. Tryptophan Metabolic Pathways Are Altered in Obesity and Are Associated With Systemic Inflammation. Frontiers in İmmonology, 11, 557.

Deng K, 2011. Three aromatic amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric malignancies. Analytica Chimica Acta, 694, 100-107.

Devran B, 2014. Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan adölesan ve yetişkinlerin beslenme alışkanlıkları ile yeme tutum ve davranışlarının belirlenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Engin A,2015. Helicobacter pylori and serum kynurenine-tryptophan ratio in patients with colorectal cancer. World Journal of Gastroenterology, 21,12.

Erol A,2002. Üniversite Öğrencisi Kadınlarda Yeme Bozukluğu ve Genel Psikolojik Belirtileri Yordayan Etkenler. Türk Psikiyatri Dergisi, 13(1), 48-57.

Fairburn C, Harrison P, 2003. Eating Disorders. The Lancet, 361, 9355.

Favennec M ve ark, 2015. The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation. Obesity, 23, 10.

Fellendorf F ve ark, 2021. Tryptophan Metabolism in Bipolar Disorder in a Longitudinal Setting. Antioxidants, 10, 1795.

Filho C, José M, Lima C, Nayane C, 2018. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 80, 3.

Gabbay V ve ark, 2010. The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 51, 935–943 .

Gallop L ve ark, 2021. Neuromodulation and Eating Disorders. Current Psychiatry Reports, 2021. 24, 61-69.

Gönenir E, Seçkin L, 2016. Yeme Bozuklukları.Güncel Gastroenteroloji Dergisi, 20/4.

Guillemin G ve ark, 2001. Kynurenine Pathway Metabolism in Human Astrocytes, 467, 125-131.

Guillemin G ve ark, 2005.Indoleamine 2,3 dioxygenase and quinolinic acid Immunoreactivity in Alzheimer's disease hippocampus. Neuropathology and Applied Neurobiology, 31.

Guillemin G ve ark, 2007. Characterization of the Kynurenine Pathway in Human Neurons. Journal of Neuroscience, 47.

Hambleton A ve ark, 2022). Psychiatric and medical comorbidities of eating disorders: findings from a rapid review of the literature. Journal of Eating Disorders, 10, 132.

Haroon E, Miller A, 2017. Inflammation Effects on Glutamate as a Pathway to Neuroprogression in Mood Disorders. Neuroprogression in Psychiatric Disorders, 31.

Hartmann A ve ark, 2018. Prevalence of pica and rumination behaviors in German children aged 7–14 and their associations with feeding, eating, and general psychopathology: A population-based study. European Child and Adolescent Psychiatry, 1-10.

Heng B ve ark, 2015. Understanding the role of the kynurenine pathway in human breast cancer immunobiology. Oncotarget, 7, 6.

Herman A, Bajaka A, 2021. The role of the intestinal microbiota in eating disorders – bulimia nervosa and binge eating disorder. Department of Child Psychiatry, Medical University of Warsaw, 300.

HeyesM ve ark , 1992. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory. Oxford Academic, 115, 5.

Hilmas C et al, 2001. The Brain Metabolite Kynurenic Acid Inhibits α7 Nicotinic Receptor Activity and Increases Non-α7 Nicotinic Receptor Expression: Physiopathological Implications. Journal of Neuroscience, Cilt 21, 19.

Hoeken D, Hoek H, 2020. Review of the burden of eating disorders: mortality. Wolters Kluwer Health, 33, 6.

Jones S ve ark, 2013. The Kynurenine Pathway in Stem Cell Biology. International Journal of Tryptophan Research, 6, 57-66.

Jones S, 2015. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. PLoS ONE, 10.

Kaçar M, Hocaoğlu Ç, 2019. Pika, geri çıkarma bozukluğu nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları. 347-354, Klinik Psikiyatri dergisi, 22, 347-354.

Karadere M, HocaoğluÇ, 2018. Kaçıngan/Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu Nedir? Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 110-118, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 7(4), 110-118.

Kathryn E ve ark 2017. The validity of DSM-5 severity specifiers for anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder.Neuropsychiatric Research Institute, 2017, 50(9), 1109-1113.

Kema I ve ark, 2000. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 747.

Kember İ, 2021. Neopterin Düzeylerinin Ve Kinürenin Yolağının Akut Koroner Sendrom Hastalarında Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2021.

Kennedy P ve ark, 2017. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis.

Neuropharmacology, 2017, Cilt 112, 399-412.

Kiyozumi ve ark, 2019. IDO1 expression is associated with immune tolerance and poor prognosis in patients with surgically resected esophageal cancer. Annals of Surgery, 269, 1101-1108.

KohlC ve ark, 2005. Measurement of tryptophan, kynurenine and neopterin in women with and without postpartum blues. Journal of Affective Disorders, 86, 135-142.

Kruger S ve ark, 2019. Expression of Indoleamine 2, 3-dioxygenase in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: translational results from a multi-center, randomized phase III trial. European Journal of Cancer, 110.

Larrain M ve ark, 2014. IDO is highly expressed in breast cancer and breast cancer-derived circulating microvesicles and associated to aggressive types of tumors by in silico analysis. Tumor Biology, 35, 6511-6519.

Lovelace M ve ark, 2017. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. Neuropharmacology 112, 373-388.

Ma´ndi Y, Ve´csei L, 2011. The kynurenine system and immunoregulation. Journal of Neural Transmission, 119, 197-209.

Miller C ve ark, 2004. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia, 15.

Moroni F, 1999. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. European Journal of Pharmacology, 375, 87-100.

Murray H, 2018.Prevalence in primary school youth of pica and rumination behavior: The understudied feeding disorders. Journal of Eating Disorders.

Mustelin L ve ark , 2016. Other specified and unspecified feeding or eating disorders among women in the community. International Journal of Eating Disorders, 49, 11.

Niinisalo P ve ark, 2008. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity associates with cardiovascular risk factors: the Health 2000 study. The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 68, 767-770.

Niinisalo P ve ark, 2010. Activation of indoleamine 2,3-dioxygenase-induced tryptophan degradation in advanced atherosclerotic plaques: Tampere vascular study. Annals of Medicine, 42, 55-63.

Ninomiya S ve ark , 2020. Low Levels of Serum Tryptophan Underlie Skeletal. Nutrients, Cilt 12, 4.

Nishi M ve ark , 2018. The Impact of Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) Expression on Stage III Gastric Cancer. Anticancer Research, 2018, Cilt 38, 3387-3392.

Palego L, 2016. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic and Medical Aspects in Humans. Journal of Amino Acid, 2016.

Parrott J, O'Connor J, 2015. Kynurenine 3-Monooxygenase: An Influential Mediator of Neuropathology. Frontiers in Psychiatry, 6, 116.

Pedraz-Petrozzi B ve ark , 2020. Effects of inflammation on the kyn urenine pathway in schizophrenia — a systematic review. Journal of Neuroinflammation, 17.

Petrozzi B ve ark, 2020. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. Journal of Neuroinflammation 56.

Pierozan P,2010. Acute intrastriatal administration of quinolinic acid provokes hyperphosphorylation of cytoskeletal intermediate filament proteins in astrocytes and neurons of rats. Experimental Neurology, 224,1.

Platten M ve ark, 2015. Cancer immunotherapy by targeting IDO1/TDO and their downstream effectors. Frontiers in Immunology, 5, 673.

Pour S ve ark, 2019. Exhaustion of CD4+ T-cells mediated by the Kynurenine Pathway in Melanoma. Scientific Reports, 2019, 9, 12150.

Richard D ve ark, 2009. L-Tryptophan Basic Metabolic Functions, Behavioral. International Journal of Tryptophan Research, 2.

Sağlam Baskın E, 2019. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden yıkıcı davranış bozukluklarında kinürenin yolağının rolü.

Sandri S ve ark, 2020. Indoleamine 2, 3-dıoxygenase ın melanoma progression and BRAF inhibitor resistance. Pharmacological Research, 159, 104998.

Schröcksnadel K ve ark, 2006. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. Clinica Chimica Acta, 364, 82-90

Shestopalov A ve ark, 2021. Kynurenine Switch ve Obesity. Bulletin of Siberian Medicine, 20, 4.

Stone ve ark, 2013. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. Trends in Pharmacological Sciences, 34.

Stone T, Perkins M, 1981.Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. European Journal of Pharmacology, 72, 411-412.

Sundaram G ve ark, 2014. Quinolinic acid toxicity on oligodendroglial cells: relevance for multiple sclerosis and therapeutic strategies. Journal of Neuroinflammation, 11.

Suzuki Y ve ark, 2010. Increased serum kynurenine/tryptophan ratio correlates with disease progression in lung cancer. Lung Cancer, 2010, Cilt 67, 361-365.

Swarts K, 1990. Cerebral synthesis and release of kynurenic acid: an endogenous antagonist of excitatory amino acid receptors. The Journal of Neuroscience, 10.

Taştan K ve ark, 2017. Bulimia Nervoza Tedavisinde Hipnoterapi: Olgu Sunumu. Causapedia Hakemli Olgu Dergisi, 6(2), 94-97

Taylor M, Feng G, 1991. Relationship between interferon-γ, indoleamine 2,3dioxygenase, and tryptophan catabolism. Faseb J, 2516.

Tong Q, Song J, Yang G, Fan L, Xiong W,2017. Simultaneous determination of tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, xanthurenic acid and 5-hydroxytryptamine in human plasma by LC-MS/MS and its application to acute myocardial infarction monitoring, Biomedical Chromatography.

Treasure J ve ark, 2020. Eating Disorders. The Lancet, 2020, 395, 10227

Tuğay E,2017. Üniversite Öğrencilerinin Yaşam Kalitesi Beden Algısı Ve Beslenme Durumunun Saptanması. Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi

Velioğlu Z, Yıldırım D, Eryılmaz M, 2022. Obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi var mı? Troia Tıp Dergisi, 3, 3.

Widner B ve ark, 2000. Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. Journal of Neural Transmission, 107, 343-353.

Witchers M ve ark, 2005. IDO and interferon-α-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. Molecular Psychiatry, 10, 538-544.

Witkiewicz A, 2008. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma recruits regulatory T cells to avoid immune detection. Journal of the American College of Surgeons, 206.

Wu W ve ark, 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, 2013, 8.

Yılmaz Ö, Boz H, Arslan A, 2017. DASS21 Türkçe Kısa Formunun Geçerlilik-Güvenilirlik Çalışması. Dergipark, 2, 78-91.

Yiguan C ve ark, 2010. The Kynurenine Pathway and Inflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurotox Research, 2010, 18, 132-142.

Zhen D ve ark, 2022. Kynurenic Acid Acts as a Signaling Molecule Regulating Energy Expenditure and Is Closely Associated With Metabolic Diseases. Frontiers in Endocrinology, 13, 847611.

Zwaan M, 2001. Binge Eating Disorder and Obesity. International Journal of Obesity, 25, 1.

7. EKLER

EK-A: Hasta İzlem Raporu

BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN TANIMLANMASI									
Adı, Soyadı:			**Cinsiyeti:** □ K □ E			**Doğum Tarihi (Gün/Ay/Yıl):** ...../...../.....			
Boy: **Kilo:**									
GEÇİRİLMİŞ HASTALIK : □ **Yok** □ **Var ise belirtiniz**									
GEÇİRİLMİŞ AMELİYATLAR: □ **Yok** □ **Var ise belirtiniz**									
AİLEDE OBEZİTE □ **Yok** □ **Var ise belirtiniz**									
BESİN ALERJİSİ: □ **Yok** □ **Var ise belirtiniz**									
Sigara kullanımı	□ Yok □ Var	Miktar: /gün	Süre:	Bırakma Tarihi:	**Madde kullanımı**	□ Yok □ Var	Miktar: /gün	Süre:	Bırakma Tarihi:
KULLANDIĞI İLAÇLAR: □ Yok □ Var ise belirtiniz					**ALDIĞI VİTAMİN- MİNERAL DESTEĞİ:** □ Yok □ Var ise belirtiniz				
İlacın Adı		Dozu	Sıklık	Süre	Vitamin/Mineral			Miktarı	Süre
Çay/Kahve Kullanımı:	Çay miktarı (ml/gün) adet çay bardağı , şeker				Kahve miktarı (ml/gün) kupa				
	Türk kahvesi (ml/gün) adet kahve fincanı				Diğer:				
Tatlandırıcı Kullanımı:	□ Yok □ Var ise belirtiniz		Tatlandırıcı adı:……		Günde…… …..		Adet……		
Beslenme Düzeni:	.....ana öğün ara öğün								
	Öğün atlar mısınız? □ Hayır □ Evet Sebebi:								
	Gece yemek yeme alışkanlığınız var mı? Öğün aralarında bir şeyler yer misiniz? □ Hayır □ Evet Cevabınız “evet/bazen” ise genelde hangi tür yiyecekleri tercih edersiniz?								
	Sandviç, tost, börek		Simit, bisküvi,kurabiye		Meyve, meyve suları		Süt, yoğurt, ayran, peynir		
	Kolalı içecekler		Sade ve meyveli gazoz		Şeker, çikolata,gofret vb.		Çay, kahve		
	Hazır çorba		Diğer……..						
24 Saatlik Fiziksel Aktivite:	Uyku süresi ..... (saat/gün)				Ayakta bekleme,TV izleme, oturma, okuma vb ..... (saat/gün)				
	Sürekli yapılan fiziksel aktiviteler ..... (saat/gün)				Yavaş yürüme.....(saat/gün), Hızlı yürüme ..... (saat/gün)				
	Spor (spor türü) ..... (saat/ gün)								
Bayan ise	Gebelik Durumu ? □ Yok Var □		Emzirme Durumu ? □ Yok Var□		Doğum Sayısı ve şekli?				
	Doğum kontrol hapı kullanıyor musunuz? □ Evet □ Hayır				Emzirme süresi?				
	Menopozda iseniz ne kadar süredir menopozdasınız?				Adetleriniz düzenli midir? □ Evet □ Hayır				

Evrak Tarih ve Sayısı: 31.03.2023-E.489505

EK-B: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.07.2021-E.104616

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2021/14	Toplantı Tarihi : 28.07.2021

Karar Sayısı 2021/387 S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR'in "Beslenme Bozukluğunun Serum Triptofan – Kinürenin Yolağı Metabolit Düzeylerine Etkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 13.07.2021 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR'in "Beslenme Bozukluğunun Serum Triptofan – Kinürenin Yolağı Metabolit Düzeylerine Etkisi" başlıklı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Aslı PARLAKÇEREZ, Duygu ERYAVUZ ONMAZ, Sedat ABUŞOĞLU, Ali KANDEĞER.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.

ASLI GİBİDİR
28.07.2021
Burcu Tuğba ALDORA
Sekretarya

EK-C: ORTO 11 ÖLÇEĞİ

ORTO-11 (

Bu anket sizin yeme alışkanlıklarınızla ilgilidir. Lütfen her bir soruyu dikkatlice okuyunuz ve size uygun gelen kutunun içine X işareti koyunuz.

	Her zaman	Sık Sık	Bazen	Hiçbir zaman
1- Son üç ay içerisinde besinler konusunda endişelendiğiniz oldu mu?	( )	( )	( )	( )
2- Sağlığınızla ilgili endişeleriniz besin seçiminizi etkiler mi?	( )	( )	( )	( )
3- Yemeğinizin sağlıklı olması sizin için lezzetli olmasından daha mı önemlidir?	( )	( )	( )	( )
4- Daha sağlıklı, daha taze besinler satın almak için daha fazla para harcamak ister misiniz?	( )	( )	( )	( )
5- Sağlıklı beslenme ile ilgili düşünceler sizi günde üç saatten fazla meşgul eder mi?	( )	( )	( )	( )
6- Sağlıksız olduğunu düşündüğünüz besinleri yediğiniz olur mu?	( )	( )	( )	( )
7- Besinler içerisinde sadece sağlıklı olanlarını tüketmek kendinize olan güveninizi arttırır mı?	( )	( )	( )	( )
8- Uyguladığınız beslenme tipi yaşam tarzınızı değiştirir mi? (Dışarıda yeme sıklığı, arkadaşlar vb. açısından)	( )	( )	( )	( )
9- Sağlıklı beslenmenin dış görünümünüzü daha iyi hale getirebileceğini düşünür müsünüz?	( )	( )	( )	( )
10- Sağlıksız beslendiğinizde kendinizi hisseder misiniz?		( )	( )	( )
11- Piyasada sağlıksız besinlerin de satıldığını düşünür müsünüz?	( )	( )	( )	( )

EK-D: DASS21 ÖLÇEĞİ

DEPRESYON, STRES VE ANKSİYETE ÖLÇEĞİ (DASS-21)

Soru No	Depresyon, Stres ve Anksiyete Ölçeği (DASS 21)	Hiç uygun değil	Biraz uygun	Uygun	Çok uygun
1	Ağzımda kuruluk olduğunu fark ettim	**0**	**1**	**2**	**3**
2	Soluk almada zorluk çektim (*örneğin fizik egzersiz yapmadığım halde aşırı hızlı nefes alma, nefessiz kalma gibi)*	**0**	**1**	**2**	**3**
3	Geçerli bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim	**0**	**1**	**2**	**3**
4	Panik haline yakın olduğumu hissettim	**0**	**1**	**2**	**3**
5	Panikleyip kendimi aptal durumuna düşüreceğim durumlar nedeniyle endişelendim	**0**	**1**	**2**	**3**
6	Vücudumda *(örneğin ellerimde)* titremeler oldu.	**0**	**1**	**2**	**3**
7	Fiziksel egzersiz söz konusu olmadığı halde kalbimin hareketlerini hissettim *(kalp atışlarımın hızlandığını veya düzensizleştiğini hissettim)*	**0**	**1**	**2**	**3**
8	Hiç olumlu duygu yaşayamadığımı fark ettim	**0**	**1**	**2**	**3**
9	Hiçbir beklentimin olmadığı hissine kapıldım	**0**	**1**	**2**	**3**
10	Birey olarak değersiz olduğumu hissettim	**0**	**1**	**2**	**3**
11	Hayatın değersiz olduğunu hissettim	**0**	**1**	**2**	**3**
12	Kendimi perişan ve hüzünlü hissettim	**0**	**1**	**2**	**3**
13	Hiçbir şey bende heyecan uyandırmıyordu	**0**	**1**	**2**	**3**
14	Bir iş yapmak için gerekli olan ilk adımı atmada zorlandım	**0**	**1**	**2**	**3**
15	Olaylara aşırı tepki vermeye meyilliyim	**0**	**1**	**2**	**3**
16	Kendimi gevşetip salıvermek zor geldi	**0**	**1**	**2**	**3**
17	Sinirsel enerjimi çok fazla kullandığımı hissettim.	**0**	**1**	**2**	**3**
18	Alıngan olduğumu hissettim	**0**	**1**	**2**	**3**
19	Gevşeyip rahatlamakta zorluk çektim	**0**	**1**	**2**	**3**
20	Beni yaptığım işten alıkoyan şeylere dayanamıyordum	**0**	**1**	**2**	**3**
21	Kışkırtılmakta olduğumu hissettim	**0**	**1**	**2**	**3**

EK-E: EAT26 ÖLÇEĞİ

YEME DAVRANIŞLARI TESTİ

Bu bir test değildir; **"doğru"** veya **"yanlış"** yanıt yoktur. İçtenlikle yanıtlamanız önemlidir. Her soruda size uygunluk derecesine karşılık gelen kutunun içerisine **"X"** işareti koyarak cevaplayınız.

Hiçbir zaman= 0, Nadiren= 1, Bazen= 2, Sıklıkla= 3, Genellikle= 4, Her Zaman= 5

	0	1	2	3	4	5
1.Şişman olmaktan çok korkarım						
2.Aç olduğum halde yemek yemekten kaçınırım						
3.Her an kendimi yemek yemeği düşünürken bulurum						
4.Çatlayıncaya kadar yemek yerim						
5.Tabağımdaki yiyeceklerimi küçük parçalara ayırırım						
6.Yediklerimin enerji içeriğini bilerek yerim						
7.Ekmek, pirinç, patates gibi yüksek karbonhidrat içeren yiyeceklerden özellikle uzak dururum						
8.Çevremdekilerin benim daha fazla yememi istediklerini hissederim						
9.Yedikten sonra kusarım						
10.Yedikten sonra müthiş bir suçluluk hissi duyarım						
11.Zihnim daha fazla zayıf olmamı söyler						
12.Egzersiz yaparken kalorilerin yandığını düşünürüm						
13.Çevremdekiler benim çok zayıf olduğumu düşünür						
14.Aklımda hep vücudum yağlandığı düşüncesi vardır						
15.Çevremdekilere göre yemek yemem daha uzun sürer						
16.İçerisinde şeker olan yiyeceklerden kaçınırım						
17.Diyet ürünleri tüketmek daha cazip gelir						
18.Yiyeceklerin benim hayatımı kontrol ettiğini düşünürüm						
19.Yediğim yiyecekler benim kontrolüm altındadır						
20.Çevremdekilerin beni yemek yemeğe zorlar						
21.Ne yemem gerektiği üzerinde çok düşünürüm ve zaman harcarım						
22.Tatlı yedikten sonra kendimi rahatsız hissederim						
23.Beslenme alışkanlıklarımı düzeltmem gereken konularla ilgilenirim						
24.Midemin boş olmasını severim						
25.Yeni çıkmış yüksek kalorili yiyecekleri denemekten çok hoşlanırım						
26.Yedikten sonra kusma dürtüsü hissederim						

8. TURNİTİN RAPORU

BESLENME BOZUKLUĞUNDA SERUM KİNÜRENİN-TRİPTOFAN METABOLİTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Aslı Parlakçerez

Gönderim Tarihi: 16-Oca-2023 11:50AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1993499824
Dosya adı: BESLENME_BOZUKLU_UNDA_SERUM_K_N_REN_N.docx (505.51K)
Kelime sayısı: 9654
Karakter sayısı: 66492

BESLENME BOZUKLUĞUNDA SERUM KİNÜRENİN-TRİPTOFAN METABOLİTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%12	%5	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
2	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.wjgnet.com İnternet Kaynağı	%1
4	paperzz.com İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Kirikkale University Öğrenci Ödevi	%1
6	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<%1

dergipark.org.tr

9	İnternet Kaynağı	<%1
10	Submitted to Ataturk Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
11	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
12	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
13	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
14	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	<%1
15	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
16	ejfm.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
17	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
18	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<%1
19	vetdergi.kafkas.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
20	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	

		<%1
21	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1
22	Submitted to Igdır Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
23	doczz.net İnternet Kaynağı	<%1
24	www.klimikdergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
25	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1
26	Submitted to Erciyes Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
27	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<%1
28	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
29	acikerisim.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
30	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
31	turkjanaesthesiolreanim.org İnternet Kaynağı	<%1

32	www.cocukpsikiyatrisi.com İnternet Kaynağı	<%1
33	DUYGU ERYAVUZ ONMAZ, Dilek Tezcan, Abdullah Sivrikaya, Sedat Abusoglu et al. "Elevated serum levels of kynurenine pathway metabolites in Behçet's patients", Research Square Platform LLC, 2021 Yayın	<%1
34	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
35	web.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
36	www.aott.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
37	Kevser MELEK, Gaye ULUBAY, Sevinç SARINÇULAŞLI, Hasibe VERDİ, Belgin ATAÇ, Füsun ÖNER EYÜBOĞLU. "Associations between TGF-b1 G/A and TNF-a 308 G/A gene polymorphisms with airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease", Tuberkuloz ve Toraks, 2013 Yayın	<%1
38	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
39	www.seruvenyayinevi.com İnternet Kaynağı	<%1

40	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
41	Yasemin Baskin, Turkan Yigitbaşi, Nihal Buyukuslu, Gizem Calibasi Kocal, Fusun Ustuner, Banu Arslan, Hulya Ellidokuz. "Serum Amylase Levels Can Predict Hospitalization and Operation Rates", Clinical and Experimental Health Sciences, 2018 Yayın	<%1

Alıntıları çıkart Kapat
Eşleşmeleri çıkar Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat

9. ÖZGEÇMİŞ

23.05.1995 yılında Konya'da doğdu. Lise Eğitimini Selçuklu Atatürk Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladı. 2014 yılında Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünü kazandı ve 2018 yılında mezun oldu. 2019 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalın'da yüksek lisans eğitimine başladı. Yüksek lisans eğitimini 2021 itibariyle Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya anabilim dalında sürdürmektedir.