

Ateroskleroz Gelişim Sürecinde Kinürenin Yolağının Rolü: Geleneksel Derleme

The Role of the Kynurenine Pathway on the Developmental Process of Atherosclerosis: Traditional Review

¹ Abdullah Burak KARADUMAN^{a,b}, ² Sinem ILGIN^a

^aAnadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Eskişehir, Türkiye
^bHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara, Türkiye

ÖZET Dünya genelinde ölümlerin başlıca nedeni olarak ifade edilen kardiyovasküler hastalıkların altında yatan etken genellikle aterosklerozdur. Ateroskleroz, intimal düşük yoğunluklu lipoprotein birikiminin artmasıyla başlayan ve endotel hücre geçirgenliğinin arttığı kronik inflamatuvar bir durumdur. İnflamasyonun aterosklerotik olayların temel etkeni olduğu vurgulanmaktadır. Bilindiği gibi inflamasyon, vücudu enfeksiyonlara ve diğer hasarlara karşı koruyan ve iyileşmeyi destekleyen fizyolojik bir süreçtir. Ancak inflamatuvar süreçler sırasında kalıcı immün reaksiyonlar aterosklerotik sürecin belirgin özelliğidir. Aterosklerozun farklı aşamalarında birçok immün sistem hücresi rol oynamaktadır. Son yıllarda, bazı amino asitlerin metabolik yolları, inflamasyon ile ilgili mekanizmaların kontrolünde kritik kontrol noktaları olarak ifade edilmektedir. İmmün ve inflamatuvar yanıtların önemli düzenleyicileri olarak ortaya çıkan farklı metabolik yollar arasında triptofan metabolizması kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Triptofan metabolizmasındaki değişiklikler ile aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesi arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Triptofan metabolizmasının %95'inden sorumlu olan metabolik yolak kinürenin yolağıdır. Sistemik düşük dereceli immün aracılıklı inflamasyon, interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı aterosklerozda belirleyicidir. Interferon- γ , indolamin 2,3-dioksijenaz enzimini yukarı regüle ederek triptofanın serum seviyelerini azaltmakta ve kinürenin yolağının metabolit düzeylerini artırmaktadır. Artan indolamin 2,3-dioksijenaz ekspresyonu ve aktivitesi ateroskleroz sürecini hızlandırmaktadır. Çalışmalar kinürenin yolağının biyoaktif metabolitlerinin ateroskleroz gelişiminde inflamatuvar süreçte katkısını göstermiştir. Bu derlemede, kinürenin yolağı temelinde triptofan metabolizması ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye dikkat çeken güncel araştırmalar özetlemektedir.

ABSTRACT The underlying factor behind cardiovascular diseases, which are commonly cited as the primary cause of death worldwide, is usually atherosclerosis. Atherosclerosis is a chronic inflammatory condition characterized by increased intimal low-density lipoprotein deposition and increased endothelial cell permeability. It is emphasized that inflammation is the main factor of atherosclerotic events. As is known, inflammation is a physiological process that protects the body against infections and other injuries and supports healing. Persistent immune reactions during inflammatory processes are a characteristic feature of the atherosclerotic process. Various stages of atherosclerosis involve the participation of numerous immune system cells. In recent years, certain amino acid metabolic pathways have been identified as critical control points in controlling inflammation-related mechanisms. The metabolism of tryptophan among different metabolic pathways, emerging as significant regulators of immune and inflammatory responses, plays an important role in developing cardiovascular diseases. The relationship between changes in tryptophan metabolism and the initiation and progression of atherosclerosis has been defined. The metabolic pathway responsible for approximately 95% of tryptophan metabolism is the kynurenine pathway. Systemic low-grade immune-mediated inflammation is a hallmark of atherosclerosis in which pro-inflammatory cytokines such as interferon- γ play a role. Interferon- γ decreases serum levels of tryptophan and increases levels of metabolites of the kynurenine pathway by upregulating the indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme. Increased indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme expression and activity accelerate the atherosclerosis process. Studies have shown that bioactive metabolites of the kynurenine pathway contribute to the inflammatory process in the development of atherosclerosis. In this review, current research is summarized, highlighting the relationship between tryptophan metabolism and atherosclerotic cardiovascular disease based on the kynurenine pathway.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz; inflamasyon; triptofan metabolizması; kinürenin yolağı

Keywords: Atherosclerosis; inflammation; tryptophan metabolism; kynurenine pathway

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Karaduman AB, Ilgin S. Ateroskleroz gelişim sürecinde kinürenin yolağının rolü: Geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci. 2024;13(2):117-23.

Correspondence: Sinem ILGIN

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Eskişehir, Türkiye

E-mail: silgin@anadolu.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 22 Jan 2024

Received in revised form: 17 Mar 2024

Accepted: 16 Apr 2024

Available online: 08 Jul 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir.^{1,2} Bu hastalıklar ile yaşayan bireylerin prevalansı 1990 yılında 271 milyonken 2019 yılında neredeyse 2 katına çıkarak 523 milyona ulaşmıştır.² Bu artış hiperlipidemi, arteriyel hipertansiyon, diyabet, obezite, sigara kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı, stres gibi bilinen risk faktörlerinin sıklığının artmasıyla açıklanmaktadır.¹⁻³ Ateroskleroz ve komplikasyonları kardiyovasküler hastalıkların altında yatan ana patolojidir.⁴ Uzun vadede kardiyovasküler sağlığı kritik derecede tehlikeye sokan ateroskleroz aslında bağışıklık sisteminin lokal fakat kronik bir inflamatuvar yanıtıdır.⁵ Ateroskleroz subendotelial tabakada aterosklerotik plakların oluşumu ile belirgindir.⁶⁻¹⁰ Bu plaklar arteriyel lümeni daraltmakta, kan akışını engellemekte ve dokularda iskemiye yol açmaktadır. Kan akışını sınırlandırmayan plaklar ise trombüs oluşumunu tetikleyerek farklı patolojilere neden olmaktadır.¹¹ Lipid materyal, plağın merkezinde bulunmakta ve lifli bir yapıyla kaplanmaktadır. Buna göre makrofajların eşlik ettiği lipid birikmesi, ateroskleroz teriminin “atero” kısmını ve düz kas hücreleri, lökosit ve bağ dokusundan oluşan fibröz tabaka yani lifli yapı da “skleroz” kısmını oluşturmaktadır.¹²

Aterosklerozda inflamasyonun rolü çok iyi tanımlanmıştır. Elbette inflamasyon, vücudu enfeksiyonlara ve yaralanmalara karşı koruyan ve iyileşmeyi destekleyen fizyolojik bir süreçtir. Ancak inflamatuvar süreçler sırasında kalıcı ve giderilmeyen immün reaksiyonlar aterosklerotik sürecin belirgin özelliğidir.⁹ Başlangıç ve ilerleme süreçleri de dâhil olmak üzere aterosklerozun farklı aşamalarında birçok immün sistem hücresi rol oynamaktadır.¹³ Zaten arteriyel duvarda normalde çeşitli immün hücreler bulunmaktadır; ancak aterosklerozun ilerlemesi sırasında bu hücrelerin sayıları önemli ölçüde artmaktadır. Normal koşullar altında, immün hücreler arter duvarına göç etmekte ve dolaşıma geri dönmektedir; böylece dokuda “devriye gezmektedir”.¹⁴ Ateroskleroz hastalığının erken evrelerinde, hem doğuştan gelen (yani dentritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller) hem de kazanılmış bağışıklık hücreleri (B ve T lenfositleri), inflamatuvar yanıtın modülasyonuna katkıda bulunmaktadır.¹³ Ateroskleroz arterin intimal tabakasında biriken, lokal inflamatuvar yanıtı neden

olan monositlerin ve T hücrelerinin toplanmasını tetikleyen lipoproteinler, özellikle de düşük yoğunluklu lipoproteinler [low-density lipoprotein (LDL)] tarafından başlatılmaktadır. Düz kas hücreleri ayrıca intimaya göç ederek burada çoğalmakta, hücre dışı matriks proteinlerini salıvermekte ve plak stabilize edici fibröz bir başlık oluşturmaktadır. Makrofajlarda biriken okside LDL bu hücreler tarafından sitokin üretimini aktive etmektedir. Sitokinler, diğer inflamatuvar hücrelerin akışını ve aktivasyonunu teşvik ederek ve bunların plakta tutulmasına aracılık ederek, plakta ve çevredeki adventisyada inflamatuvar hücrelerin daha fazla birikmesine yol açmaktadır. Sitokinler tarafından düzenlenen kalıcı inflamasyon, fibröz başlığın incelmesine, plağın destabilizasyonuna ve rüptürüne neden olmaktadır.¹⁵ Anlaşıldığı üzere aterosklerozda immün yanıtlar hastalığın tüm aşamalarını etkileyebilen sitokinler tarafından düzenlenmektedir.^{15,16} Plağın inflamatuvar ortamında kemokinler tarafından monositler, arteriyel intimaya sızabilmekte ve makrofajlara veya dendritik benzeri hücrelere farklılaşabilmektedir. Plak içerisinde bulunan makrofaj koloni uyarıcı faktör, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, interferon gama (IFN- γ), interlökin (IL)-4 ve IL-13, bu immün hücrelerin farklılaşmasında ve polarizasyonunda anahtar rol oynamaktadır.¹⁵

Esansiyel amino asit triptofan metabolitlerinin aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde potansiyel bir rol oynadığı ifade edilmektedir.¹⁷ Triptofanın metabolizması kinürenin yolağı (~ %95), indol yolağı (~ %5) ve serotonin yolağı (~ %1-2) olmak üzere 3 ana yolak ile gerçekleşmektedir.^{2,17-20} Triptofanın metabolizmasından sorumlu esas yolak olan kinürenin yolağının metabolitlerinin immün modülatör özellikler taşıdığı ve bu yolağın inflamatuvar hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁻²⁸ Sitokinler tarafından düzenlenen kinürenin yolağının vasküler inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar bir rol oynadığı ve dolayısıyla çeşitli kinürenin metabolitlerinin immün sistemini modüle ederek aterojenik etkilere sahip olduğu bildirilmektedir.^{2,9,15,18}

Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve daha iyi yönetimi için yeni biyogöstergelelerin ve tedavi hedeflerinin keşfedilmesine odaklanılmıştır. Özellikle inflamatuvar süreçlerdeki rolü nedeniyle kinürenin yolağı da bu araştırma konula-

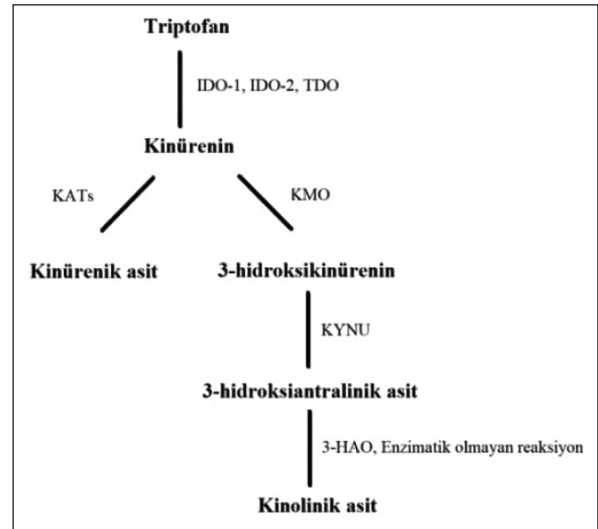
rından biridir. Triptofan metabolizmasının kinürenin yolağı metabolitleri ile ateroskleroz arasında ilişkiyi tanımlayan epidemiyolojik çalışmalar oldukça dikkat çekmektedir. Bu derlemede, kinürenin yolağının ateroskleroz gelişimi üzerindeki etkisini ve aterosklerotik sürecin ilerlemesinde güvenilir biyogöstergeler olarak yolağın metabolitlerinin kullanımına yönelik yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

TRİPTOFANIN KİNÜRENİN YOLAĞI İLE METABOLİZMASI

Triptofan, protein sentezi için bir yapı taşı olarak tüm yaşam formlarının ihtiyaç duyduğu esansiyel bir amino asittir ve çoğunlukla süt, soya ürünleri ve yumurta akı gibi protein temelli gıdalardan elde edilmektedir.^{2,17-20} Memelilerde triptofan metabolizmasında kantitatif öneme sahip yolak kinürenin yolağıdır (~%95).²⁹

Triptofanın kinürenine metabolizasyonu, triptofan-(2,3)-dioksijenaz (TDO) ve indolamin-(2,3)-dioksijenaz 1 (IDO-1) veya indolamin-(2,3)-dioksijenaz 2 (IDO-2) enzimleri aracılığıyla gerçekleşmektedir.^{17,19,20,30} Kinürenin yolağın merkezi ara maddesidir ve toplu olarak kinüreninler olarak anılan 3-hidroksikinürenin, ksantürenik asit, antranilik asit, 3-hidroksiantranilik asit ve pikolinik asit gibi diğer birkaç alt ürüne metabolize edilmektedir.^{17,31} Kinürenin yolağının “kinolinik” ve “kinürenik asit” olmak üzere 2 ana dalı bulunmaktadır. Kinürenik asit dalında, kinürenin kinürenin-3-monooksijenaz enzimi 3-hidroksikinürenine, 3-hidroksikinürenin de kinüreninaz enzimi ile 3-hidroksiantranilik aside metabolize olmaktadır. 3-hidroksiantranilik asit ise 3-hidroksiantranilik asit dioksijenaz enzimi ve enzimatik olmayan bir reaksiyon ile kinolinik aside metabolize olmaktadır. Bahsedilen bu kısım kinürenin yolağının ana dalıdır. Kinolinik dalda ise kinürenin, kinürenin aminotransferazlardan biri ile kinürenik aside metabolize olmaktadır (Şekil 1).⁹

Normal koşullar altında kinürenin yolağı, nikotinik asit (B₃ vitamini) üretiminde önemli bir rol oynamakta ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) formunda hücresel enerji homeostazına katkıda bulunmaktadır. NAD⁺ kalsiyum homeostazı, enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyonlar ve özel-



ŞEKİL 1: Triptofanın metabolizmasında kinürenin yolağı.

IDO: İndolamin-(2,3)-dioksijenaz; TDO: Triptofan-(2,3)-dioksijenaz;

KMO: Kinürenin-3-monooksijenaz; KYNU: Kinüreninaz;

3-HAO: 3-Hidroksiantranilik asit dioksijenaz; KAT: Kinürenin aminotransferazlar.

likle kalp ve damar sistemiyle ilgili antioksidan/pro-oksidan dengesi dâhil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde ortak bir redoks kofaktörüdür.³² Artan sayıda çalışma, kardiyovasküler hastalıklarda değişmiş kinürenin yolağına dikkat çekse de kinüreninlerin kardiyovasküler hastalıkların başlaması ve ilerlemesindeki rolü hâlâ belirsizdir.^{2,5,33-37} Ateroskleroz gelişimi bağlamında IDO-1 aktivitesi ile sistemik kronik düşük dereceli immün aracılıklı inflamasyon arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁷ İnflamatuar sinyallere yanıt olarak proinflamatuvar sitokin IFN- γ , monosit türevi makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve diğer hücrelerde IDO-1'i aktive etmektedir.^{17,19,20,30} Bu inflamatuvar koşullar altında, IDO'nun aktivasyonu triptofanın kinürenine metabolizasyonunun artmasına neden olmaktadır.^{17,38} IFN- γ , aterosklerotik plakların yerleşik hücreleri (esas olarak T lenfositleri ve makrofajlar) tarafından da üretilmekte ve makrofajların aktivasyonunu uzatarak IDO-1 aktivasyonunun artmasına ve triptofan metabolitlerinin üretiminin artmasına yol açmaktadır.³² Triptofan metabolizmasının biyoizlemi için kan kinürenin konsantrasyonunun kan triptofan konsantrasyonuna oranı kullanılmaktadır ve bu oran IDO ve TDO aktivitesini yansıtmaktadır.^{2,30} Triptofanın kinürenin yolağının metabolitleri ve özellikle de artan kinürenin/triptofan oranı yüksek ateroskleroz riskiyle ilişkilendirilmiştir.^{17,38,39}

Derlemenin bu aşamasında, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde triptofanın kinürenin yolağının rolünü tanımlayan çalışmalara odaklanılmıştır.

Kinürenin yolağının aterosklerozdaki potansiyel rolünü aydınlatmak için yolaktaki enzimlerin transkriptomik analizlerinin gerçekleştirildiği bir çalışmada, karotis arter plaklarında kontrol arterlere göre TDO-2, IDO-1 ve IDO-2 enzimleri ile kinürenin yolağının kinolinik dalı enzimlerinin artarak düzenlendiği (*upregüle* olduğu), kinürenik asit dalının ise azaldığı (*downregüle* olduğu) gösterilmiştir.⁹ İleri aterosklerotik plakları olan hastalardan (n=30) alınan femoral arter, karotis arter ve aort örneklerinde ve aterosklerotik plağı olmayan sağlıklı kontrollerden (n=6) alınan internal torasik arter örneklerinde yapılan bir çalışmanın sonuçları, koroner arter plaklarında IDO ve IDO yolağı ile ilişkili genlerin ekspresyonunda önemli bir artış olduğunu göstermiştir.⁴⁰ Anevrizma nedeniyle aort ameliyatı geçiren hastalardan (n=42) alınan aort örneklerinde (n=52) yapılan bir çalışmada, anevrizmal lezyonlardaki metabolik yollar arasında kinürenin yolağının aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, erken aterosklerotik ve aterosklerotik anevrizmal lezyonlarda metabolik durumun kapsamlı bir değerlendirmesi için metabolomik analizler de gerçekleştirilmiştir. Kinürenin yolağı metabolitleri (kinürenin ve kinolinik asit) fazla miktarda bulunan metabolitler olarak belirlenmiştir. Ayrıca triptofan, kinürenin ve kinolinik asidin göreceli metabolit seviyeleri, anevrizmal lezyonlarda erken aterosklerotik lezyonlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Kinürenin/triptofan oranı da anevrizmal lezyonlarda erken aterosklerotik lezyonlara göre daha yüksek olarak hesaplanmıştır.⁴ Aterosklerotik lezyonlarda yapılan bu 3 çalışma IDO ve IDO ile ilişkili kinürenin yolağı enzimlerinin, bu lezyonlarda *upregüle* olduğuna işaret etmiştir. Bu sonuçlara göre aterosklerozun ilerleme sürecinde triptofanın kinürenin yolağının aktivitesinin arttığını söylemek mümkündür.

Triptofanın kinürenin yolağı ve aterosklerozun erken bir göstergesi olan karotis arter intima-media kalınlığı [intima-media thickness (IMT)] arasındaki ilişkiyi tanımlamak için yapılan bir çalışma 46-76 yaş arası 921 aterosklerozlu hastada gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada artan karotis arter intima/media kalınlığına artan kinürenin/triptofan oranının eşlik ettiği belirlenmiştir.⁴¹ Benzer başka bir çalışma 24-39 yaş arası 986 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kadın hastalarda artan karotis IMT artan kinürenin/triptofan oranı saptanmıştır, ancak bu pozitif korelasyon erkek hastalarda gözlenmemiştir.⁴² Triptofanın kinürenin yolağı ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi tanımlayan bir çalışma koroner kalp hastalarında (n=35) ve sağlıklı kontrollerde (n=35) gerçekleştirilmiştir. Hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla azalan triptofan düzeyleri ile artan kinürenin/triptofan oranı bildirilmiştir.⁴³ Benzer bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda (n=70) ve sağlıklı kontrollerde (n=70) gerçekleştirilmiş ve hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla kinürenin/triptofan oranının arttığı belirlenmiştir.⁴⁴ Benzer başka bir çalışma ise koroner arter stenozlu hastalarda (n=51) ve sağlık kontrollerde (n=10) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada hastalar Derece I-II erken ateroskleroz ve Derece III ileri ateroskleroz ve miyokard infarktüsü sonrası şeklinde histolojik olarak sınıflandırılmıştır. Hastalarda kontrollere kıyasla kinürenin/triptofan oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Derece I/II grubundaki hastaların kinürenin/triptofan oranının Derece III grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.⁴⁵ Periferik arter hastalığı ve triptofanın kinürenin yolağı arasındaki ilişkiyi tanımlayan bir başka çalışma periferik arter hastalarında (n=167) ve sağlık kontrollerde (n=250) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada da hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla artan kinürenin/triptofan oranı dikkat çekmiştir.⁴⁶ Arteriyel hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı ile kinürenin yolağı metabolitleri arasındaki ilişkiyi tanımlayan bir çalışma arteriyel hipertansiyonu (n=58) ve iskemik kalp hastalığı (n=46) olanlarda gerçekleştirilmiş ve sonuçlar sağlıklı kontroller (n=27) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada hastalarda kontrollere kıyasla kinürenin/triptofan oranının, kan kinürenin, kinolinik asit ve kinürenik asit seviyelerinin arttığı ve triptofan düzeylerinin ise azaldığı belirlenmiştir.⁴⁷ Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda aort sertliği ve ekokardiyografik parametreler ve triptofanın kinürenin yolağı metaboliti kinürenik asitin kan düzeyleri arasındaki ilişkiyi tanımlayan bir çalışma atriyal fibrilasyon has-

talarında (n=100) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada hastalarda kinürenik asit seviyeleri ile aterosklerozun fonksiyonel görünümü ve aort sertliği arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.⁴⁸ Yukarıda da belirtildiği gibi kinürenin/triptofan oranı IDO aktivitesini yansıtan en temel parametredir ve kardiyovasküler hastalıklarda triptofan ve kinürenin konsantrasyonlarına paralel şekilde hesaplanan kinürenin/triptofan oranının kardiyovasküler problemi olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunması, aynı zamanda bu hastalarda IDO aktivitesinin arttığına da bir göstergesidir.

Akut koroner olayların belirleyicileri olarak triptofanın kinürenin yolağı metabolitlerini tanımlayan bir çalışma, koroner kalp hastalığı olmayan 71-74 yaş arası 2.743 katılımcının 8-10 yıl süre ile veya herhangi bir akut koroner olay meydana gelinceye kadar izlenmesiyle kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılarda artan akut koroner olaylara, artan kinürenin/triptofan oranının eşlik ettiği raporlanmıştır.³⁹ Benzer başka bir çalışma ise 71-74 yaş arası 2.819 katılımcının ortalama 10,8 yıl süre ile izlenmesiyle yürütülmüştür. Katılımcılarda artan akut koroner olaylara artan kinürenin ve 3-hidroksikinürenin seviyelerinin eşlik ettiği bildirilmiştir.⁴⁹ Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin belirleyicileri olarak triptofanın kinürenin yolağı metabolitlerini tanımlayan bir çalışma, 39-79 yaş arası 11.912 katılımcının ortalama 22,1 yıl süre ile izlenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Katılımcılarda mortalite ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile triptofan seviyeleri arasında ters bir korelasyonun olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık gelişimine artan kinürenin seviyeleri ve kinürenin/triptofan oranı eşlik etmiştir.² Akut miyokard infarktüsünün belirleyicileri olarak triptofanın kinürenin yolağı metabolitlerini tanımlayan bir çalışma gerçekleştirilmiş ve bu kapsamda yaş ortalaması 63,7 olan 2.380 stabil anjina pektoris şüphesi taşıyan katılımcı 56 ay süre ile izlenmiştir. Katılımcılarda artan akut miyokard infarktüsüne artan kinürenin/triptofan oranı eşlik etmiştir.⁵⁰ Mortalitenin potansiyel belirleyicileri olarak triptofanın kinürenin yolağı metabolitlerini tanımlayan bir araştırma çalışmasında ise 46-77 yaş arası 7.015 katılımcı ortalama 14 yıl süre ile izlenmiştir. Katılımcılarda kardiyovasküler hastalıklar dâhil tüm nedenlere bağlı

ölüm ile kinürenin/triptofan oranı ve kinürenin, antranilik asit, 3-hidroksikinürenin seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon dikkat çekmiştir. Diğer taraftan çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm ile triptofan seviyeleri arasındaki negatif korelasyon da gösterilmiştir.⁵¹ Prospektif çalışma sonuçları triptofanın kinürenin yolağı metabolitlerinin aterosklerotik patolojilerin başlaması ve ilerlemesini öngörmeye yarar sağlayabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Sonuçlar hastalık durumlarında triptofan seviyelerinin azalma ve kinürenin seviyelerinin artma eğiliminde olduğuna dikkat çekmektedir.

SONUÇ

Kinürenin yolağının ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak tüm kinürenin metabolitlerinin aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde hangi aşamada ve nasıl rol aldığı konusunda daha fazla deneysel araştırmaya ve epidemiyolojik çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. İnflamatuar süreçlerde kalıcı ve giderilemeyen immün reaksiyonların aterosklerotik sürecin önemli paydaşı olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik süreçlerde vasküler inflamasyonun modülasyonu sayesinde tanı ve tedavide umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Kinürenin yolağının inflammatuar süreçlerdeki modülatör etkisi, bu yolağın metabolitlerini aterosklerotik süreçlerde hedef hâline getirmektedir. Dolayısıyla kinüreninlerin gelecekte aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların hem tanı ve izlem biyogöstergeleri olarak hem de aterosklerozda belirleyici immüno-inflamatuar yanıtları hedef alan yenilikçi bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Sinem Ilgın, Abdullah Burak Karaduman; **Tasarım:** Sinem Ilgın, Abdullah Burak Karaduman; **Denetleme/Da-nışmanlık:** Sinem Ilgın; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sinem

Ilgın, Abdullah Burak Karaduman; **Analiz ve/veya Yorum:** Sinem Ilgın, Abdullah Burak Karaduman; **Kaynak Taraması:** Sinem Ilgın, Abdullah Burak Karaduman; **Makalenin Yazımı:** Sinem Ilgın, Abdullah Burak Karaduman; **Eleştirel İnceleme:** Sinem Ilgın.

KAYNAKLAR

- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. [Crossref] [PubMed]
- Teunis CJ, Stroes ESG, Boekholdt SM, Wareham NJ, Murphy AJ, Nieuwdorp M, et al. Tryptophan metabolites and incident cardiovascular disease: The EPIC-Norfolk prospective population study. Atherosclerosis. 2023;387:117344. [Crossref] [PubMed]
- Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. Am J Prev Cardiol. 2021;5:100149. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nishimura M, Yamashita A, Matsuura Y, Okutsu J, Fukahori A, Hirata T, et al. Upregulated kynurenine pathway enzymes in aortic atherosclerotic aneurysm: macrophage kynureninase downregulates inflammation. J Atheroscler Thromb. 2021;28(11):1214-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ala M, Eftekhar SP. The footprint of kynurenine pathway in cardiovascular diseases. Int J Tryptophan Res. 2022;15:11786469221096643. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology. 2007;58(5):513-22. [Crossref] [PubMed]
- Alfarisi HAH, Mohamed ZBH, Bin IM. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. Egypt J Basic Appl Sci. 2020;7(1):116-25. [Crossref]
- Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. Nat Med. 2002;8(11):1218-26. [Crossref] [PubMed]
- Baumgartner R, Berg M, Matic L, Polyzos KP, Forteza MJ, Hjorth SA, et al. Evidence that a deviation in the kynurenine pathway aggravates atherosclerotic disease in humans. J Intern Med. 2021;289(1):53-68. [Crossref] [PubMed]
- Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [PubMed]
- Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66. [Crossref] [PubMed]
- Rafeian-Kopaei M, Setorki M, Dousti M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. Int J Prev Med. 2014;5(8):927-46. [PubMed] [PMC]
- Melhem NJ, Taleb S. Tryptophan: from diet to cardiovascular diseases. Int J Mol Sci. 2021;22(18):9904. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. Biochemistry (Mosc). 2016;81(11):1358-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. Cytokine. 2019;122:154148. [Crossref] [PubMed]
- Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. Eur Heart J. 2016;37(22):1723-32. [Crossref] [PubMed]
- Theiler-Schwetz V, Trummer C, Grübler MR, Keppel MH, Zittermann A, Tomaschitz A, et al. Associations of parameters of the tryptophan-kynurenine pathway with cardiovascular risk factors in hypertensive patients. Nutrients. 2023;15(2):256. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Berg M, Polyzos KA, Agardh H, Baumgartner R, Forteza MJ, Kareinen I, et al. 3-Hydroxyanthranilic acid metabolism controls the hepatic SREBP/lipoprotein axis, inhibits inflammasome activation in macrophages, and decreases atherosclerosis in Ldlr-/- mice. Cardiovasc Res. 2020;116(12):1948-57. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. Clin Chim Acta. 2006;364(1-2):82-90. [Crossref] [PubMed]
- Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. Mol Psychiatry. 2020;25(1):131-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yu F, Du Y, Li C, Zhang H, Lai W, Li S, et al. Association between metabolites in tryptophan-kynurenine pathway and inflammatory bowel disease: a two-sample Mendelian randomization. Sci Rep. 2024;14(1):201. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Harris DMM, Szymczak S, Schuchardt S, Labrenz J, Tran F, Welz L, et al. Tryptophan degradation as a systems phenomenon in inflammation - an analysis across 13 chronic inflammatory diseases. EBioMedicine. 2024;102:105056. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Uçar T, Cansever MŞ, Isat E, Zubarioğlu T, Aktuğlu Zeybek AÇ, Topçu B, et al. Serum neopterin, biopterin, tryptophan, and kynurenine levels in patients with fabry disease. Balkan Med J. 2024;41(2):113-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Shi Y, Luo S, Zhai J, Chen Y. A novel causative role of imbalanced kynurenine pathway in ulcerative colitis: upregulation of KMO and KYNU promotes intestinal inflammation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2024;1870(2):166929. [Crossref] [PubMed]
- Eryavuz Onmaz D, Tezcan D, Abusoglu S, Sivrikaya A, Kuzu M, Yerlikaya FH, et al. Elevated serum levels of kynurenine pathway metabolites in patients with Behçet disease. Amino Acids. 2022;54(6):877-87. [Crossref] [PubMed]
- Cihan M, Doğan Ö, Ceran Serdar C, Altunçekiç Yıldırım A, Kurt C, Serdar MA. Kynurenine pathway in coronavirus disease (COVID-19): potential role in prognosis. J Clin Lab Anal. 2022;36(3):e24257. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang M, Dong X, Huang Y, Su J, Dai X, Guo Y, et al. Activation of the kynurenine pathway is associated with poor outcome in Pneumocystis pneumonia patients infected with HIV: results of 2 months cohort study. BMC Infect Dis. 2019;19(1):223. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bedel HA, Coşkun A, Usta C. Kinürenin yolağı ve ilişkili nörodegeneratif hastalıklar [Kynurenine pathway and related neurodegenerative disorders]. Türkiye Klinikleri J Neur. 2018;13(2):35-46. [Crossref]
- Badawy AA. Tryptophan metabolism: a versatile area providing multiple targets for pharmacological intervention. Egypt J Basic Clin Pharmacol. 2019;9:10.32527/2019/101415. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sadok I, Gamian A, Staniszewska MM. Chromatographic analysis of tryptophan metabolites. J Sep Sci. 2017;40(15):3020-45. Erratum in: J Sep Sci. 2018;41(9):2102. [Crossref] [PubMed] [PMC]

31. Tsuji A, Ikeda Y, Yoshikawa S, Taniguchi K, Sawamura H, Morikawa S, et al. The Tryptophan and kynurenine pathway involved in the development of immune-related diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5742. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Gáspár R, Halmi D, Demján V, Berkecz R, Pipicz M, Csont T. Kynurenine pathway metabolites as potential clinical biomarkers in coronary artery disease. *Front Immunol.* 2022;12:768560. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Kember I, Girgin G, Baydar T. Neopterin düzeylerinin ve kinürenin yolağının akut koroner sendrom hastalarında değerlendirilmesi [Evaluation of neopterin levels and kynurenine pathway in acute coronary syndrome patients]. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2023;43(4):340-51. [[Link](#)]
34. Mangge H, Reininghaus E, Fuchs D. Role of kynurenine pathway in cardiovascular diseases. In: Mittal S, ed. *Targeting the Broadly Pathogenic Kynurenine Pathway.* Cham: Springer; 2015. p.133-45. [[Crossref](#)]
35. Benitez T, VanDerWoude E, Han Y, Byun J, Konje VC, Gillespie BW, et al. Kynurenine pathway metabolites predict subclinical atherosclerotic disease and new cardiovascular events in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022;15(10):1952-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Song P, Ramprasath T, Wang H, Zou MH. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(16):2899-916. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Jasiewicz M, Moniuszko M, Pawlak D, Knapp M, Rusak M, Kazimierczyk R, et al. Activity of the kynurenine pathway and its interplay with immunity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2016;102(3):230-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Wang Q, Liu D, Song P, Zou MH. Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20(7):1116-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Sulo G, Vollset SE, Nygård O, Midttun Ø, Ueland PM, Eussen SJ, et al. Neopterin and kynurenine-tryptophan ratio as predictors of coronary events in older adults, the Hordaland Health Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1435-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Niinistö P, Oksala N, Levula M, Pelto-Huikko M, Järvinen O, Salenius JP, et al. Activation of indoleamine 2,3-dioxygenase-induced tryptophan degradation in advanced atherosclerotic plaques: tampere vascular study. *Ann Med.* 2010;42(1):55-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Niinistö P, Raitala A, Pertovaara M, Oja SS, Lehtimäki T, Kähönen M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity associates with cardiovascular risk factors: the Health 2000 study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(8):767-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Oja SS, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(1):106-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Wirleitner B, Rudzite V, Neurauter G, Murr C, Kalnins U, Erglis A, et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(7):550-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Kember I, Sanajou S, Kilicarslan B, Girgin G, Baydar T. Evaluation of neopterin levels and kynurenine pathway in patients with acute coronary syndrome. *Acute Crit Care.* 2023;38(3):325-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Liang H, Chen M, Qi F, Shi L, Duan Z, Yang R, et al. The proatherosclerotic function of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 in the developmental stage of atherosclerosis. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Razquin C, Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, Guasch-Ferré M, García-Gavilán JF, et al. Circulating amino acids and risk of peripheral artery disease in the PREDIMED trial. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):270. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Kozhevnikova MV, Krivova AV, Korobkova EO, Ageev AA, Shestakova KM, Moskaleva NE, et al. Comparative analysis of tryptophan and downstream metabolites of the kynurenine and serotonin pathways in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. *Kardiologija.* 2022;62(11):40-8. Russian, English. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Zapolski T, Kamińska A, Kocki T, Wysokiński A, Urbanska EM. Aortic stiffness-Is kynurenic acid a novel marker? Cross-sectional study in patients with persistent atrial fibrillation. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236413. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Eussen SJ, Ueland PM, Vollset SE, Nygård O, Midttun Ø, Sulo G, et al. Kynurenines as predictors of acute coronary events in the Hordaland Health Study. *Int J Cardiol.* 2015;189:18-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Pedersen ER, Midttun Ø, Ueland PM, Schartum-Hansen H, Seifert R, Igland J, et al. Systemic markers of interferon-γ-mediated immune activation and long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(3):698-704. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, Eussen SJ, Vollset SE, Nygård O, et al. Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: the hordaland health study. *Am J Epidemiol.* 2016;183(4):249-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]