



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**MENTAL VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA
AMİNO ASİT PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sevginur AKDAŞ

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuray YAZIHAN**

**ANKARA
2024**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MENTAL VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA
AMİNO ASİT PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sevginur AKDAŞ

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI**

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

**2019-2023 yılları arasında YÖK 100/2000 Doktora Bursu'ndan faydalanılmıştır ve TÜBİTAK
2211 yurt içi doktora burs programı ve 2214 yurt dışı doktora sıraası araştırmacı burs
programı tarafından desteklenmiştir.**

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırladığım “Mental ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Amino Asit Profillerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan tüm araştırma ve analizler tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumları bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Sevginur Akdaş

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalında
Sevginur Akdaş tarafından hazırlanan “Mental ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Amino Asit
Profillerinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA
TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24.06.2024

İmza
Prof. Dr. Sevim Aydın
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Prof. Dr. Nuray Yazıhan

Ankara Üniversitesi

Üye

İmza
Doç. Dr. Erkan Tuncay

Ankara Üniversitesi

Raportör

İmza
Prof. Dr. Leyla Aydın

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Üye

İmza
Doç. Dr. Hande Özge Altunkaynak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Mental ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Amino Asit Profillerinin Değerlendirilmesi

Amino asitler mental ve nörolojik hastalıkların patogeneğinde nörotransmitterlerin yapısına katılarak ve beyin fonksiyonlarında düzenleyici görevler üstlenerek kritik bir rol oynamaktadır. Ancak nörolojik hastalıkların birçoğunda hastaların amino asit profillerindeki değişiklikler ile ilişkili olarak çalışmalar arası çelişkili sonuçların bulunması nedeniyle amino asitler ile ilişkili hastalık patofizyolojileri ve tedaviye yönelik uygulamalar açısından literatürde büyük bir eksiklik bulunmaktadır. Gerçekleştirilen bu doktora tezi kapsamında depresif bozukluklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında amino asit profilleri meta-analiz yöntemi ile Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarındaki sistematik araştırmaların sonucunda uygun bulunan tüm hasta ve kontrol grubu verileri dahil edilerek incelenmiştir.

Ulaşılan sonuçlar, Parkinson hastalarının serumlarında özellikle de valin, prolin homosistein ve ornitin düzeylerinin artışı ve serin, aspartat, lizin, sitrülün düzeylerinin düşüklüğünü göstermektedir. Alzheimer hastalığı veya diğer ilişkili kognitif bozuklukları olan bireylerde serum triptofan, valin, izölösün, glutamin ve tirozin düzeylerinde önemli düşüşler gözlemlenmiştir; buna karşın hasta grubunda homosistein, glisin, prolin ve sitrülün düzeylerinde artış gözlenmiştir. Depresif bozukluklarda da özellikle lösün, valin, triptofan, glutamin, histidin, asparajin ve treonin düzeylerinde anlamlı azalmalar bulunurken, glutamat ve aspartat düzeylerinin depresif bozukluklara sahip bireylerde arttığı görülmüştür. Otizm spektrum bozukluğu ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gruplarında ise amino asit düzeylerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Ulaşılan sonuçlar serum amino asit düzeylerinin hastalığa özgü değişiklikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçların hastaların klinik bulguları ve amino asitlerin biyolojik yollarda kullanılmasını sağlayan kofaktör düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesinin gelecekteki çalışmalara ve tedavi protokollerine ışık tutucu olacağı öngörülmektedir. Meta-analiz bulgularımızın da gösterdiği üzere, hastaların klinik bulgularının da dahil edildiği gelecekteki kapsamlı çalışmalar ile literatürde mental ve nörolojik hastalıklarda amino asit düzeyleri ve takviyeleri ile ilişkili var olan çelişkilerin ve belirsizliklerin ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Amino asit, Alzheimer hastalığı, depresif bozukluk, nörolojik hastalıklar, Parkinson hastalığı.

SUMMARY

Evaluation of Amino Acid Profiles in Mental and Neurodegenerative Disorders

Amino acids play a critical role in the pathogenesis of mental and neurological diseases by participating in the structure of neurotransmitters and providing regulatory functions in brain functions. However, due to conflicting results between studies regarding related disease pathophysiology and therapeutic applications in many neurological diseases, amino acid status and its effect on these diseases are unclear in the literature. This doctoral thesis aimed to analyze amino acid profiles in depressive disorders, attention deficit and hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, Parkinson's and Alzheimer's diseases with systematic research in Pubmed, Scopus and Web of Science databases.

The results showed that especially the serum levels of valine, proline, homocysteine and ornithine amino acids are increased and the levels of serine, aspartate, lysine and citrulline are decreased in Parkinson's patients compared to controls. In Alzheimer disease and related cognitive deficiencies, there are significant decreases in serum tryptophan, valine, isoleucine, glutamine, and tyrosine levels. On the other hand, increases in homocysteine, glycine, proline and citrulline levels are observed in the patient group. The leucine, valine, tryptophan, glutamine, histidine, asparagine and threonine levels were decreased in depressive disorders, however, it has been observed that glutamate and aspartate levels were increased compared to controls. No significant differences were observed in the autism spectrum disorder and attention deficit and hyperactivity disorder groups compared to healthy controls.

These results revealed that serum amino acid levels have disease-specific changes during the development of mental and neurodegenerative diseases. Evaluation of these results together with the clinical findings of the patients and cofactors levels that enable the use of amino acids in metabolic pathways will shed light on future studies and treatment protocols. Future comprehensive studies including clinical findings need to eliminate the contradictions in the literature regarding amino acid levels and supplementation protocols in mental and neurological diseases.

Keywords: Amino acid, Alzheimer's disease, depressive disorder, neurologic diseases, Parkinson's disease.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiii

1. GİRİŞ	1
1.1. Beyin Fonksiyonları ve Nörotransmisyon	1
1.1.1. Glutamaterjik Sistem	3
1.1.2. GABAerjik Sistem	5
1.1.3. Aminerjik Sistem	6
1.2. Mental ve Nörolojik Hastalıklar	8
1.2.1. Depresif Bozukluklar	11
1.2.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	14
1.2.3. Otizm Spektrum Bozukluğu	16
1.2.4. Parkinson Hastalığı	18
1.2.5. Alzheimer Hastalığı	19
1.2.6. Mental ve Nörolojik Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Karşılaşılan Zorluklar	21
1.3. Mental ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Amino Asitlerin Rolü	22
2. GEREÇ ve YÖNTEM	25
2.1. Sistematik Araştırma	25
2.2. Veri Girişi	25
2.3. Meta-analiz ve İstatistiksel Değerlendirme	25
3. BULGULAR	30
3.1. Depresif Bozukluklarda Amino Asit Profili	30
3.1.1. Polar Olmayan Amino Asitler	36
3.1.1.1. Dalı Zincirli Amino Asitler	37
3.1.1.2. Aromatik Amino Asitler	38
3.1.2. Polar Amino Asitler	40
3.1.3. Asidik Amino Asitler	42
3.1.4. Bazik Amino Asitler	42
3.1.5. Diğer Amino Asitler	43
3.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Amino Asit Profili	45
3.2.1. Polar Olmayan Amino Asitler	50
3.2.1.1. Aromatik Amino Asitler	50
3.2.2. Otizm Spektrum Bozukluğunda Amino Asit Profili	53
3.3.1. Polar Olmayan Amino Asitler	60
3.3.1.1. Dalı Zincirli Amino Asitler	62
3.3.1.2. Aromatik Amino Asitler	64
3.3.2. Polar Amino Asitler	66
3.3.3. Asidik Amino Asitler	68
3.3.4. Bazik Amino Asitler	69
3.3.5. Diğer Amino Asitler	71
3.4. Parkinson Hastalığında Amino Asit Profili	73
3.4.1. Polar Olmayan Amino Asitler	82
3.4.1.1. Dalı Zincirli Amino Asitler	83
3.4.1.2. Aromatik Amino Asitler	84
3.4.2. Polar Amino Asitler	85
3.4.3. Asidik Amino Asitler	87

3.3.4. Bazik Amino Asitler	87
3.3.5. Diğer Amino Asitler	88
3.5. Alzheimer Hastalığında Amino Asit Profili	90
3.5.1. Polar Olmayan Amino Asitler	104
3.5.1.1. Dallı Zincirli Amino Asitler	105
3.5.1.2. Aromatik Amino Asitler	106
3.5.2. Polar Amino Asitler	107
3.5.3. Asidik Amino Asitler	109
3.5.4. Bazik Amino Asitler	109
3.5.5. Diğer Amino Asitler	110
4. TARTIşMA	115
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	133
KAYNAKLAR	135
ÖZGEÇMİş	164



ÖNSÖZ

Doktora tezim olarak gerçekleştirdiğim bu çalışmada, mental ve nörodejeneratif hastalıklarda amino asit profillerinin meta-analizi ile ulaştığımız sonuçların, günümüzde hem ülkemizde hem de dünyada geniş kitleleri etkileyen bu hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavi süreçlerine katkıda bulunmasını ümit ederim.

Hem tezimin, hem de doktora dönemindeki diğer çalışmaların gerçekleştirilmesinde emeği geçen başta saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Nuray YAZIHAN olmak üzere Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine,

Tüm destekleri ve yoldaşlıkları için başta Merve Nur CEYLAN, İrem AKIN, Ceren ERÖZKAN ve Sibel IŞIN olmak üzere çok sevgili arkadaşlarıma,

Ve özellikle de bu günlere gelmemde üzerimde en büyük emeği sarf eden, tüm sevgisi ve inancı ile ömrünü bizlere adayan, bana azim ve mücadele duygusunu aşılayan sevgili annem Yasemin KARAKÜTÜK'e, en zor günlerimde tüm desteği ve bana olan inancı ile yanımda olan, her şeyin üstesinden gelebilmem için bana güç veren ve bilime olan tutkumu benimle paylaşan canım kardeşim Serhat Hakan Can AKDAŞ'a, her zaman elimden gelenin en iyisini yapacağıma olan inancı ve tüm desteği ile bana güven aşılayan sevgili babam Şaban AKDAŞ'a, doktora sürecim boyunca bana güveni ve desteği ile yanımda olan kuzenim Sinan DOĞAN ve tüm aileme çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

1H-MRS	Proton manyetik rezonans
3-HAA	3-hidroksi antranilik asit
3Di	Gelişimsel Tanısal Boyutsal Görüşme
5-HT	5-hidroksitriptamin
AChE	Asetilkolinesteraz
ANLS	Astrosit-nöron laktat şantı
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
ATEC	Otizm Tedavisi Değerlendirme Kontrol Listesi
BDNF	Beyin kökenli nörotrofik faktör
BDS	Beck's Depression Inventory
BGT-1	Betain GABA taşıyıcı-1
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CamCog	Cambridge Kognitif Değerlendirme
CDR	Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression
ChAT	Kolin açıl transferaz
DEHB	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOPA	Dihidroksifenilalanin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DZAA	Dallı zincirli amino asitler
DZAT	Dallı zincirli amino asit aminotransferaz
EAAT	Uyarıcı amino asit taşıyıcısı
EEG	Elektroensefalografi
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
EPDS	Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntileme
g	Gram
G-6-P	Glikoz-6-fosfat
GABA	Gama-aminobütirik asit
GAT	GABA taşıyıcıları
GLUT3	Glikoz taşıyıcı 3
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HPLC	High-performance liquid chromatography

ICD-10	Ulusal Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması, 10. Revizyon
Ig	İmmünoglobulin
IRS-1	İnsülin reseptör substrat-1'in
K-SADS-PL	School-Age Children- Present and Lifetime Version/Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
kg	Kilogram
L-BMAA	Beta-N-metilamino-L-alanin
LC-MS	Liquid chromatography–mass spectrometry
MADRS	Montgomery ve Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği
MCT	Monokarboksilat taşıyıcı proteinler
mg	Miligram
mGluR	Metabotropik glutamat reseptörleri
mM	Mili molar
MMSE	Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme
MS	Multipl skleroz
mTORC	Rapamisin kompleks
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey”
NIA-AA	Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği Değerlendirme Kriterleri
NIH	National Institute on Health
NINCDS-ADRDA	Ulusal, Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar Enstitüsü ve Alzheimer hastalığı
NINDS-SPSP	Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü ve Progresif Supranükleer Palsi Derneği
NMDA	N-metil-D-aspartat
NPI	Nöropsikiyatrik Envanter Anketi
OSB	Otizm spektrum bozukluğu
P5C	Prolin-5-karboksilaz
P5CDH	P5C dehidrojenaz
P5CR	P5C redüktaz
P5CS	P5C sentaz
PDD-BI	Yaygın Gelişim Bozukluğu Davranış Envanteri
PDQ	Parkinson Hastalığı Anketi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PFKFB3	6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 3
PRODH	Prolin dehidrojenaz
PSEN	Psenilin
PTEN	Fosfat- tensin
RNA	Ribonükleik asit
SAS	Otizm Şiddeti Ölçeği
TCA	Trikarboksilik asit
UPDRS	Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

UPLC-MS	Ultra performanslı sıvı kromatografi sistemi
VGLUT	Veziküler glutamat taşıyıcısı
VMAT2	Veziküler monoamin transporter 2
μM	Mikro molar



ŞEKİLLER

Çizelge 2.3.1. PRISMA Meta-analiz prosedürleri.	26
Çizelge 3.1.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.	31
Çizelge 3.1.2. Depresif bozukluklarda serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.	32
Çizelge 3.2.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.	46
Çizelge 3.2.2. DEHB hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.	47
Çizelge 3.3.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.	54
Çizelge 3.3.2. OSB hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.	55
Çizelge 3.4.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.	74
Çizelge 3.4.2. Parkinson hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.	75
Çizelge 3.5.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.	91
Çizelge 3.5.2. Alzheimer hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.	92

ÇİZELGELER

Şekil 3.1.1. Depresif bozukluklarda serum amino asit profili meta-analizi için sistematik araştırma akışı.	30
Şekil 3.1.1.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.	37
Şekil 3.1.1.2. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum dallı zincirli amino asit düzeyleri.	47
Şekil 3.1.1.3. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.	39
Şekil 3.1.2.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.	41
Şekil 3.1.3.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.	42
Şekil 3.1.4.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.	43
Şekil 3.1.5.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.	44
Şekil 3.2.1. DEHB hastalığında serum amino asit profili meta-analizi için sistematik araştırma akışı.	45
Şekil 3.2.1.1. DEHB ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.	51
Şekil 3.2.1.2. DEHB ve kontrol grubu bireylerin serumlarında kinurenin yolağı metabolit düzeyleri.	52
Şekil 3.3.1. OSB hastalığında serum amino asit profili meta-analizi için sistematik araştırma akışı.	53
Şekil 3.3.1.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.	61
Şekil 3.3.1.2. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum dallı zincirli amino asit düzeyleri.	63
Şekil 3.3.1.3. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.	65
Şekil 3.3.2.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.	67
Şekil 3.3.2.2. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.	68
Şekil 3.3.3.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.	69
Şekil 3.3.4.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.	70
Şekil 3.3.5.1. OSB ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.	72
Şekil 3.4.1. Parkinson hastalığı serum amino asit profili sistematik araştırma şeması.	73
Şekil 3.4.1.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.	83
Şekil 3.4.1.2. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum dallı zincirli amino asit düzeyleri.	84
Şekil 3.4.1.3. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.	85
Şekil 3.4.2.1. Parkinson hastası ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.	86
Şekil 3.4.3.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.	87
Şekil 3.4.4.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.	88
Şekil 3.3.5.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.	89

Şekil 3.5.1. Alzheimer hastalığı serum amino asit profili sistematik araştırma şeması.	90
Şekil 3.5.1.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.	105
Şekil 3.5.1.2. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum dallı zincirli amino asit düzeyleri.	106
Şekil 3.5.1.3. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.	107
Şekil 3.5.2.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.	108
Şekil 3.5.3.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.	109
Şekil 3.5.4.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.	110
Şekil 3.5.5.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerde serum homosistein düzeyleri rastgele etki modeli.	111
Şekil 3.5.5.2. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerde serum homosistein düzeyleri alt grup analizi.	113
Şekil 3.5.5.3. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.	114

1. GİRİŞ

1.1. Beyin Fonksiyonları ve Nörotransmisyon

Beyin, insan vücudunda biliş, öğrenmeyi, hafızayı, duygu durumunu, davranışı, duysal ve motor fonksiyonları düzenleyen bir organdır (Gordon ve Levkowitz 2021). Temelde, insan vücudundaki çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen farklı tipte nöronlardan ve bu nöronların işlevlerini gerçekleştirmesini sağlayan destek hücrelerden oluşur. Nörotransmitterler, nöronlar tarafından salgılanan kimyasal habercilerdir ve sinirsel uyarıları bir nörondan diğerine aktarılmasında rol oynarlar, böylece efektör organların belirli işlevleri yerine getirmesini sağlayan doğru bilgileri gönderilmesi sağlanır. Nöronların salgıladığı nörotransmitterin türüne göre kolinerjik, glutamaterjik, GABAerjik, dopaminerjik, serotonerjik, histaminerjik ve aminerjik olarak sınıflandırılmıştır. Her nörotransmitterin sinir sisteminde belirli bir rolü vardır ve vücutta sağlıklı fizyolojik ve davranışsal işlevlerin sürdürülmesi için gereklidir (Çoğulu vd., 2013; Nimgampalle vd., 2023).

Kolinerjik sistem, nörotransmitter olarak asetilkolini kullanarak sinir uyarıları gönderen nöronlardan oluşur. Duysal ve motor işlevlerde, uykuda, dikkatte, uyarılmada ve bilişsel davranışlarda önemli bir rol oynar (Bertrand ve Wallace 2020). Glutamaterjik sistem, temel uyarıcı nörotransmitter olan glutamati salgılayan nöronlardan oluşur; bu sistem öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynamaktadır (Zhou ve Danbolt 2014). Öte yandan, GABAerjik sistem, sinir uyarılarını önlemek veya bloke etmek ve belirli bir işlevi sonlandırmak için inhibitör bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA) salgılayan nöronları içerir; bu sistem duysal durumu, uyanıklığı, motor fonksiyonları, hafızayı düzenler (Varinthra vd., 2024; Zhang vd., 2021).

Aminerjik/monoaminerjik/biyojenik amin sisteminin anahtar nörotransmitterleri arasında dopamin, serotonin, histamin ve norepinefrin yer alır. Dopaminerjik sistem, endojen katekolamin olan dopamini üreten nöronlardan oluşur; bu sistem biliş ve hareket dahil olmak üzere davranışsal ve fizyolojik süreçleri kontrol eder (Juárez Olguín vd., 2016). Serotonerjik sistem, uyku, vücut ısısı, iştah, ruh hali, saldırganlık, biliş, depresyon, motor aktivite ve sirkadiyen ritim gibi fizyolojik ve davranışsal süreçlerde önemli bir rol oynayan serotonin veya 5-hidroksitriptamin salgılayan nöronlardan oluşur (Beyeler vd., 2021). Histaminerjik nöronlar inflamasyon, alerji, uyanıklık, biliş, uyarılma, iştah ve depresyon gibi çeşitli fizyolojik ve davranışsal fonksiyonları düzenleyen histamin salgılayıcılar (Cheng vd., 2021). Norepinefrinin

uyanıklık, uyarılma, dikkat ve depresyon dahil olmak üzere fizyoloji ve davranışta önemli bir rolü vardır (Ranjbar-Slamloo ve Fazlali 2020).

Vücutta homeostaz, beyin ile vücudun geri kalanı arasındaki sürekli iletişimle sağlanır, böylece fizyolojik süreçler istikrarlı ve dengede kalır (Gordon ve Levkowitz 2021). Nöronlar, sinir iletilerini nörotransmitterler aracılığıyla tüm vücuda ileterek homeostazın korunmasında aktif olarak rol oynarlar (Roh vd., 2016). Benzer şekilde, nörotransmitter homeostazisi, nörotransmitterlerin enzimatik sentezi, difüzyon, taşıyıcılar tarafından alımı, sinaps öncesi veziküler deşarj, ekstra sinaptik salınım dahil olmak üzere çeşitli tamamlayıcı mekanizmalar tarafından sürdürüldüğü bir durumdur (Pendyam vd., 2012). Nörotransmitter homeostazisi, nörotransmitter kaybı, oksidatif stres, redoks durumlarının değişmesi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, sinaptik proteinlerin ekspresyon seviyelerindeki değişiklik, metabolik stres, kalsiyum iyonu düzensizliği, inflamasyon, nöronal hasar, sinaptik kayıp ve nörodejenerasyon ile değişebilir. Değişen nörotransmitter homeostazisi çeşitli nörolojik bozukluklarına yol açar. (Reddy, 2014; Reddy vd., 2018; Teleanu vd., 2022).

Mental ve nörolojik hastalıklar arasında ilişkiler olduğu literatürde sıkça incelenmeye başlanan çalışmalar arasındadır. Bu hastalıkların tümünde sıklıkla nörotransmitter ve sinaptik iletim defektlerinin varlığı tartışılmaktadır. İlk olarak Otto Loewi ve Henry Dale sinaptik ileti kavramını incelemiş ve kimyasal nöral transmisyonu gösteren çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Bu sayede nörotransmitterlerin keşfine yönelik ilk araştırmalar 1936'da Nobel ödülüne layık görülmüştür. Sinaptik iletinin temelinde sinir hücresinin aksonu boyunca bulunan sodyum kanalları ile hücreye giren sodyum iyonlarının aksiyon potansiyelini iletmesi ile gerçekleşir. Akson ucuna gelen bu ileti, burada bulunan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılması ve hücre içine giren kalsiyumun akson ucundaki veziküllerde depolanmış olan nörotransmitterlerin hücre zarına füzyonu ile dışarı salınması ile gerçekleşir. Bu nörotransmitterler genellikle amino asit olan bir prekürsöründen (tirozin, triptofan, glutamin, histidin), enzimatik tepkimeler ile üretilir. Hücre içine giren kalsiyum ile veziküllerin uyarılmasıyla sinaptik alana salınır ve bir sonraki nöronun ilgili reseptörlerince tanınarak salınan nörotransmitterin türüne göre uyarıcı veya baskılayıcı etki gösterir. İşlevini yerine getiren nörotransmitterlerin sinaptik alandan silinmesi gerekmektedir. Bu nedenle görevli olan kanallar ile hücre içine alınır ve yeniden sentez reaksiyonlarında kullanılabilir, monoamin oksidaz enzimi ile parçalanabilir veya etraftaki astrositler ile hücre içine alınarak parçalanır (Brady vd., 2005).

Spesifik bir beyin bölgesindeki nöronal hasar veya tipik nöronal fonksiyonların tahrip edilmesi, nörotransmitterlerin salgılanmasını azaltır, bu da belirli bir nörodejeneratif veya nörolojik hastalığa veya mental bozukluğa neden olur. Çeşitli beyin bölgelerindeki kolinerjik fonksiyon bozukluğu Alzheimer hastalığı ve amiotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif bozukluklarla ilişkili bulunmuştur (Tata vd., 2014). Benzer şekilde glutamaterjik nöronların bozulması multipl sklerozun ve şizofreni patogenezinde katkıda bulunabilir (Hammond vd., 2014; Teleanu vd., 2022). GABAerjik sistemdeki anormallikler epilepsi, şizofreni ve nörogelişimsel bir bozukluk olan otizm gelişimine yol açabilmektedir (Jahangir vd., 2021; Sperk vd., 2004; Teleanu vd., 2022). Dopaminerjik sistemin tahribatı Parkinson ve Huntington hastalıklarının patogenezinde rol oynamaktadır (Juárez Olguín vd., 2016). Serotonerjik, histaminerjik sistemlerdeki bozukluklar ise depresyonun gelişmesine katkıda bulunabilir (Albert vd., 2014; Cheng vd., 2021; Ranjbar-Slamloo ve Fazlali 2020). Bu ilişkiler nedeniyle nörolojik ve mental bozukluklarda nörotransmitter mekanizmaları ve ilişkili metabolik yolların anlaşılması ve detaylı incelenmesi elzemdir.

1.1.1. Glutamaterjik Sistem

Glutamat homeostazi, amino asitlerin aktif rol oynadığı ve sinir istemi sağlığı için kritik öneme sahip kimyasal reaksiyonları içerir. Glutamat, sinir sisteminde temel birincil uyarıcı nörotransmitterdir ve glutamik asitten yan zincir hidrojenini kaybederek oluşur. Ayrıca, glutamat-glutamin döngüsünün bir parçası olarak glutaminin, presinaptik nöronlarda ve gliyal hücrelerdeki glutaminaz enzimi tarafından glutamata dönüştürülmesiyle de sentezlenir. Glutamat, beyinde glutamat dekarboksilaz enzimi tarafından katalize edilen ve bir diğer nörotransmitter olan GABA sentezi için bir metabolik öncüdür. Sinir hücreleri tarafından üretilen glutamat sinaptik veziküllerde depolanır ve bir aksiyon potansiyeli oluşturulduğunda ekstrasellüler boşluğa salınır. Ayrıca, aktif mikrogliya hücreleri de glutamat üretir ve bu nörotransmitter tarafından güçlü bir şekilde uyarılır (Nimgampalle vd., 2023).

Vesiküler salınım, glutamatın nöronal sinapslardan ekzositoz yoluyla hücre dışı boşluğa salınmasını ifade eder. Glutamatın veziküler olmayan salınımı, aralarında anyon kanalına bağlı salınım (anion channel-dependent release), hücre zarı üzerinde glutamin-sistein değişim taşıyıcısının (glutamine-cysteine exchange transporter) bulunduğu çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Glutamin-sistein değişim taşıyıcısı, glutamatın transmembran gradyanını kullanarak sistini hücre içinde taşıyıp glutamatın dışarı salınması ile 1:1 sistin-glutamat değiştirici olarak görev yapar (Albrecht vd., 2010).

Glutamat homeostazı çeşitli glutamat taşıyıcıları ve reseptörleri tarafından korunur. Glutamat taşıyıcıları, glutamatın nöronal membran boyunca iletilmesinde rol oynayan proteinlerdir. sinaptik boşlukta glutamati parçalayacak ve hücre dışı konsantrasyonu düşük tutacak hiçbir enzim bulunmadığından, nöronların ve astrositlerin plazma zarı üzerindeki glutamat taşıyıcıları, uyarıcı amino asit taşıyıcısı (EAAT) ve veziküler glutamat taşıyıcısı (VGLUT), yoluyla glutamatın sinaptik alandaki konsantrasyonları kontrol edilir (Tzingounis ve Wadiche 2007). Glutamat, astrositteki glutamin transaminaz sentetaz aracılığıyla glutamine dönüştürölür ve glutamat sentezinde kullanılmak üzere presinaptik nörona geri gönderilir (Schousboe vd., 2014).

Glutamat aracılı sinirsel uyarının gerçekleştirilmesinde görevli glutamat reseptörleri, nöronal ve glial hücrelerin membranında yer alan proteinleridir ve glutamatın bağlanmasıyla aktive edilir. Bu reseptörler metabotropik (G-protein bağı) veya iyonotropik (voltaaj veya ligand duyarlı) olarak kategorize edilebilir. İyonotropik glutamat reseptörleri ise alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol 4-propiyonik asit (AMPA) reseptörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri ve 2-karboksi-3-karboksimetil-4-izopropenilpirolidin (Kainate) reseptörleri olmak üzere 3'e ayrılır. Bu reseptörler glutamatın bağlanmasıyla aktive edilen iyon kanallarıdır; hücre dışı sodyumun hızla içeri girmesini ve potasyum iyonlarının dışarı akışını sağlar. Bu durum, postsinaptik hücrede membran depolarizasyonunu tetikleyerek sinyal iletimine yol açar (Traynelis vd., 2010). Ancak metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR 1/2/3), sinaptik plastisiteyi ve nöronal uyarılabilirliği düzenleyen G-proteinine bağı reseptörlerdir; bu, onları postsinaptik nöronların uyarılmasında artışa veya azalmaya neden olabilen, iyonotropik reseptörlere göre daha yavaş postsinaptik tepkileri indükler. Metabotropik reseptörlerin glutamat ile aktivasyonu, hücre içi fosforilasyon ve ikincil haberci sisteminin uyarılması ile sonuçlanır.

Glutamat, glutamat reseptörleri aracılığıyla sinir hücreleri arasında sinyallerin hızlı bir şekilde iletilmesini sağlar; bu hızlı sinyal iletimi ve bilgi işleme kapasitesi, hafıza ve öğrenme gibi beynin temel fonksiyonları için gereklidir. Glutamat aynı zamanda hipoglisemik/iskemik durumlarda durumlarda alternatif bir enerji kaynağı olarak nöroprotektif bir görev üstlenir (Gul ve Buyukuysal 2021).

Sağılıklı bir sinir sisteminde, sinaptik alandaki glutamat miktarı iki farklı durumda incelenir; ilki sinaptik veziküllerin hücre zarı ile birleşerek glutamati dış ortama saldığı "sinaptik glutamat" miktarıdır. Bu durumda, birkaç milisaniyelğine sinaptik boşluktaki glutamat konsantrasyonu 0,5-5 mM gibi yüksek bir düzeye ulaşabilir. Diğer durum ise "ortam

hücre dışı glutamat konsantrasyonu” olarak adlandırılan, çoğunlukla glial hücreler tarafından düzeyi kontrol edilen ve 1-5 μM gibi düşük düzeylerde tutulan bazal glutamat konsantrasyonudur (Featherstone, 2010). Glutamatın sinaptik alanda konsantrasyon artışı Alzheimer, Parkinson, Huntington, epilepsi, amiotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, akut beyin anoksisi/iskemi, glokom, travmatik beyin hasarı ve menenjit gibi çeşitli hastalıklarda yaygın bir patolojik durum olan eksitotoksisteye yol açar (Dong vd., 2009; Sattler ve Tymianski 2001).

1.1.2. GABAerjik Sistem

Sinir sisteminde sağlıklı bir sinirsel iletim, uyarıcı iletilerin yanında inhibitör iletilere de bağlıdır. Beyinde en yüksek konsantrasyonda bulunan inhibitör nörotransmitter GABA (Carello-Collar vd., 2023; Owens ve Kriegstein 2002). GABA, glutamatın, glutamik asit dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksilasyonu ile sentezlenir. GABA, nöronal uyarılabilirliği düzenlemek için GABA reseptörü olarak bilinen spesifik transmembran proteinine bağlanır. Bu bağlanma, klor kanallarının açılmasına neden olarak postsinaptik nöronların hiperpolarizasyonuna yol açarak sinir uyarısı iletimini engeller (Gajcy vd., 2010). GABAerjik nöronlar talamus, bazal ganglionlar, hipokampus, beyin sapı ve hipotalamus gibi beyinin farklı bölgelerinde bulunur (Allen vd., 2018)

Üç farklı türde GABA reseptörü bulunur. GABA-a reseptörü, GABA tarafından aktive edilen ligand kapılı bir iyon kanalıdır ve klor iyonlarının hücre içine girişine neden olarak postsinaptik nöronların hiper-polarizasyonuna yol açar. GABA reseptörleri mutasyona uğradığında presinaptik nöronlar ve glia tarafından salınan GABA'ya etkili bir şekilde yanıt veremezler ve beyinde nöbet gibi nörolojik sorunlara neden olurlar (Braat ve Kooy 2015; Kim ve Yoon 2017). GABA-b reseptörü, voltaj kapılı kalsiyum kanallarını kontrol eden bir G proteini ilişkili metabotropik bir reseptördür, postsinaptik GABA-b reseptörleri, ekstrasinaptik GABA-a reseptörlerinin etkisini artırır (Padgett ve Slesinger 2010). GABA taşıyıcıları ise GABA-a ve GABA-b den farklı olarak, GABA'nın hücre içine alımını düzenleyen sodyum-klor iyonlarına dayalı nörotransmitter taşıyıcı ailesindendir ve GABA'nın nöron ve astrositler tarafından hücre içine alınmasına yardımcı olurlar. GABA taşıyıcıları (GAT), GAT-1, GAT-2, GAT-3 ve betain GABA taşıyıcı-1 (BGT-1) dahil olmak üzere dört türe ayrılır. GABAerjik etkin sonlandırılması için, sinaptik alandaki GABA'nın yaklaşık %80 GAT-1 ile presinaptik nöronlar tarafından geri alınır ve ihtiyaç duyulduğunda yeniden salınır. GABA moleküllerinin yaklaşık %20'si, GAT ile glial hücreler tarafından alınır ve glutamine metabolize edilir. Elde edilen glutamin bir sonraki glutamin-glutamat-GABA döngüsüne katılır (Parpura ve Haydon

2008). Genç yetişkinlerde GABA-a reseptör stimölasyonundaki değişiklikler epilepsinin yaygın bir nedeni olarak Kabul edilmektedir. Epilepsi modellerinde anormal GABAerjik fonksiyon gibi deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, GABA'nın epilepsi patofizyolojisinde hayati bir role sahip olduğunu göstermektedir. Epileptik beyin dokularında, GABA aracılı inhibisyonda bir azalmaya yol açan glutamat dekarboksilaz aktivitesinde önemli bir azalma varlığı gözlenmiştir (Treiman 2001; Zhang vd., 2017). GABA üretimini engelleyen ilaçlar nöbetlere neden olabilirken GABA agonistleri nöbetleri baskılamaktadır (Czapski vd., 2012).

GABAerjik sistemin aktif rol oynadığı bir diğer nörolojik bozukluk otizm spektrum bozukluğudur (OSB). OSB'de uyarıcı glutamat ve inhibe edici GABA sinyallerinin iletimi arasında bir dengesizliğe yol açan ortak bir patofizyolojik mekanizma olabileceği düşünölmektedir (Horder vd., 2018). OSB hastalarının postmortem beyin dokusu incelemelerinde, glutamat ve GABA reseptörlerinin ekspresyonunda farklılıklar olduğunu gösterilmiştir (Blatt ve Fatemi 2011). Ayrıca OSB'li çocuklarda beynin farklı bölgelerinde GABA'nın downregölasyonu gözlemlenmiştir (Gaetz vd., 2014; Kubas vd., 2012). OSB hastalarının korteksinde GABA-a ve GABA-b reseptörlerinin konsantrasyonu azalmıştır (Heaney ve Kinney 2016). Bu bulgulara rağmen, önceki bölümlerde de belirtildiği gibi OSB'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve bozukluğun temel semptomlarına yönelik farmakolojik tedavilerin geliştirilmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

1.1.3. Aminerjik Sistem

Aminerjik sistemdeki hayati biyojen aminler arasında üç katekolamin (norepinefrin, epinefrin ve dopamin), serotonin ve histamin bulunur. Davranış, duygular, hareket, sıcaklığın korunması, kan basıncı ve endokrin hormonlarının salgılanması dahil olmak üzere çeşitli beyin fonksiyonlarını düzenlerler (Nimgampalle vd., 2023). Aminerjik sistemin her bir nörotransmitterinin, sinir sisteminde homeostazın korunmasında ayrı bir rolü vardır. Bunlar arasında serotonin, dopamin ve norepinefrin ruh hali ve davranışın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Beyindeki biyojenik aminlerin (serotonin, dopamin ve norepinefrin) biyolojik aktivitesinin azalması, yukarda bahsedilen depresyonun biyojenik amin hipotezi olarak bilinen yol açar (Agurell 1981).

Bir amino asit olan tirozin, aynı katekol kısmına sahip tüm katekolaminler için ortak bir öncü görevi görür. Tirozin hidroksilaz, dihidroksifenilalanin (DOPA) üretmek için ko-substrat olarak moleküler oksijen ve kofaktör olarak tetrahidrobiopterin gerektiren katekolamin üretiminin başlangıç aşamasını katalize eder. Tirozin hidroksilaz, katekolaminerjik nöronların

tanımlanmasında önemli bir enzimdir ve üç nörotransmitterin (norepinefrin, epinefrin ve dopamin) üretilmesinde hız sınırlayıcıdır. DOPA'nın DOPA dekarboksilaz tarafından dekarboksilasyonu, dopamin üretimini sağlar (Daubner vd., 2011; Juárez Olguín vd., 2016). Dopamin, veziküller yoluyla adrenerjik terminallere taşınır; burada dopamin β -hidroksilaz enzimi ile norepinefrin üretilir (Hussain vd., 2019). Birçok ön beyin noktasına yayılan bir beyin sapı çekirdeği olan locus coeruleus da aynı şekilde uyku, uyanıklık, dikkat ve yeme davranışını düzenlemek için bir nörotransmitter olarak norepinefrini kullanır (Ross ve Van Bockstaele 2021). Beyinde diğer katekolaminlere göre daha az miktarda epinefrin vardır; yalnızca epinefrini sentezleyen nöronlarda bulunan feniletanolamin-N-metiltransferaz enzimi tarafından norepinefrinden sentezlenir (Hussain vd., 2019).

Bir önceki paragrafta da görülebileceği gibi dopamin, sinir sistemindeki baş katekolamindir ve diğer katekolaminlerin de sentezlenmesinde öncü rol oynar. Öğrenme, ödül, motor kontrol ve duygu gibi birçok fonksiyonda hayati bir rol oynar (Calabresi vd., 2007). Dört temel dopaminerjik yol vardır: ödül ve duygu yolu (mezolimbik), yürütücü bilişsel (mezokortikal) yol, motor kontrol yolu (nigrostriatal) ve hormon salgısının düzenlenmesi (tuberoinfundibular yol) (Alcaro vd., 2007).

Kimyasal olarak dopamin, 3,4-Dihidroksitiramin; 2-aminoetil grubuna bağlı bir katekol (1,2- dihidroksi benzen) yapısından oluşur. Dopamin biyosentezi, hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz tarafından katalize edilen L-tirozinden, L-DOPA adlı bir öncü molekülün sentezlenmesiyle başlar. L-DOPA'nın DOPA dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu, dopamin sentezini sağlar. Üretilen dopamin nöronun sitoplazması boyunca taşınır ve veziküller monoamin transporter 2 (VMAT2) ile sinaptik alana salınmak üzere presinaptik nörondaki veziküllere alınır. Presinaptik nöronda oluşan bir aksiyon potansiyeli sonucunda hücre içi kalsiyum artışı ile bu veziküller sinaptik alana dopamin salınımını sağlar. Dopamin postsinaptik nöronda dopamin reseptörlerine bağlanarak sinyalin iletilmesini sağlar (Best vd., 2009). Dopamin reseptörleri, D1, D2, D3, D4 ve D5 olarak sıralanabilir. Bunlar G proteinine bağlı reseptörlerdir ve D1 benzeri (D1 ve D5 reseptörleri) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4 reseptörleri) olmak üzere ikiye ayrılır (Beaulieu ve Gainetdinov 2011). D2 benzeri reseptörler, D1 benzeri reseptörlerden daha az yaygındır ancak dopamin afinitesi D1 benzeri reseptörlere göre 10 ila 100 kat daha fazladır. D1 benzeri reseptörler adenil siklaz-PKA-siklik AMP uyarısı aracılı uyarıcı bir reseptördür ve öğrenme, sinaptik plastisite, hafıza ile ilişkili nörotropin genlerin transkripsiyonunu artırır (Martel ve Gatti McArthur 2020). Buna karşın D2 benzeri reseptörler, inhibitör G proteini aracılığı ile adenil siklaz-cAMP kaskadının inhibisyonu ve potasyum kanal aktivasyonu ile bulunduğu postsinaptik nöronda inhibitör etki gösterir (Mishra

vd., 2018). Bilinen en yaygın dopamin ile ilişkili nörodejeneratif hastalık, yukarıda da detaylı bir şekilde belirtildiği gibi motor kontrol bozuklukları ile karakterize olan ancak birçok diğer beyin fonksiyonunu da etkileyebilen Parkinson hastalığıdır (Dorsey vd., 2007). Temelde alfa-sinüklein rezidüleri Parkinson hastalığı oluşumundan ve dopaminerjik nöronların kaybından sorumlu tutulsa da, alfa-sinüklein birikiminin öncesinde birçok metabolik olayın varlığı söz konusudur ve neden sonuç ilişkisi hala net bir şekilde açıklanamamıştır.

Diğer bir önemli monoamin olan serotonin, triptofan-5-hidroksilaz enzimi (hız sınırlayıcı adım) tarafından bir amino asit olan triptofandan sentezlenir (Best vd., 2010). Serotonin, beyin sapının üst bölgesinde ve ponsun raphe bölgesinde bulunan nöron kümelerinde bulunur. Üst beyin sapı çok sayıda ön beyin bağlantısı içerir ve uyanıklık ve uykunun kontrolüyle bağlantılıdır. Serotonin aynı zamanda beynin sirkadiyen merkezlerinden gelen girdilere bağlı olarak değişen konsantrasyonlarda üretilen bir indol hormon olan melatonin öncülü olarak işlev görmektedir. Melatonin ayrıca uykunun desteklenmesi, diğer sirkadiyen fonksiyonların zamanlaması, bağışıklık düzenlenmesi ve hipofiz ve adrenal hormonların modülasyonunda rol oynar (Lee vd., 2021a; Vasey vd., 2021).

Son monoamin olan histamin, histidin dekarboksilaz enzimi tarafından histidinden üretilir. Hipotalamustaki nöronlar yüksek düzeyde histamin ve histamin dekarboksilaz içerir ve yaygın olarak beynin ve omuriliğin hemen hemen her kısmına uzanır. Merkezi histamin projeksiyonları dikkati ve uyarılmayı düzenlemektedir (Haas vd., 2008). Monoaminerjik sistemdeki işlev bozukluğunun depresif belirtilerin gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmektedir ve bu durum monoamin/biyojenik amin hipotezi olarak bilinmektedir (Jesulola vd., 2018).

1.2. Mental ve Nörolojik Hastalıklar

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) de katkıda bulunduğu 2021 yılında gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmaya göre dünyada 3 milyardan fazla insanın, yaklaşık her 3 kişiden 1'inin, nörolojik bir sağlık problemine sahip olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle nörolojik rahatsızlıkların dünya çapında sağlık sorunlarının veya iş göremezlik durumunun en önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir. Nörolojik rahatsızlıkların neden olduğu genel sakatlık, hastalık, erken ölüm ve sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yılları, iş göremez yaşam yılı (Disability Adjusted Life Year) 1990'dan 2021 yılına kadar %18 artmıştır. İş göremez yaşam yılının en yüksek olduğu nörolojik problemler arasında felç, neonatal ensefalopati, Alzheimer ve diğer demanslar, diyabetik nöropati, menenjit, erken doğuma bağlı nörolojik komplikasyonlar, otizm spektrum bozukluğu ve sinir sistemi kanseri gibi çok çeşitli sağlık problemleri bulunmaktadır. Aynı çalışmada özellikle COVID-19 salgını öncesi görmediğimiz

COVID-19'un nörolojik komplikasyonları olarak izlenen kognitif bozukluklar ve Gullian-Barre sendromunun prevalansı 23 milyona ulaşmıştır (DSÖ, 2024; Steinmetz vd., 2024)

Özellikle COVID-19 salgını ile birlikte sağlık hizmetlerin aksaması, ilaca ulaşamama, aşı programlarının kesintiye uğraması, salgının yarattığı sosyal ve psikolojik etkiler, ruh sağlığı sorunlarını önemli ölçüde artırmıştır. Halihazırda bir nörolojik rahatsızlığı bulunan bireylerin COVID-19 ile birlikte hastalıkları şiddetlenmiş veya bu bireyleri COVID-19'a karşı daha savunmasız hale getirmiştir. COVID-19 enfeksiyonunun nörolojik belirtileri hem akut evrede hem de salgın sonrası dönemde izlemek mümkündür. Altta yatan belirli nörolojik durumlar, özellikle yaşlı yetişkinler için, COVID-19'a bağlı hastaneye yatış ve ölüm için bir risk faktörü oluşturmuştur (DSÖ, 2021).

Bununla birlikte sosyoekonomik açıdan düşük ve orta gelirli, gelişmekte olan ülkelerin, nörolojik bozuklukların getirmiş olduğu sağlık sistemi yüküne yeterince yanıt veremediği düşünülmektedir. Nörolojik bozukluğu olan kişilerin yaklaşık %70'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşarken, ihtiyaçları yeterince tanınmamakta ve düşük gelirli ülkelerin yalnızca %28'i nörolojik bozukluklara yönelik özel bir politikaları olduğunu bildirmektedir (DSÖ, 2017; Olesen vd., 2012).

Nörolojik bozuklukların, devletler için maliyetlerin artmasına, küresel olarak ekonomide verimlilik kaybına yol açmaktadır. 2010 yılında beyin bozukluklarının maliyetinin yalnızca Avrupa'da 798 milyar avro olduğu tahmin edilmektedir (Olesen vd., 2012). 2019 yılında demansın toplam küresel toplumsal maliyetinin, küresel gayri safi yurtiçi hasılanın %1,5 una denk gelen 1,3 trilyon ABD doları civarında olduğu düşünülmektedir (DSÖ, 2021).

Nörolojik problemler; yaygınlığı, sebep olduğu ölüme kadar uzanabilen sağlık sorunları ve sosyal ve ekonomik çıktıları göz önünde bulundurulduğunda, aksiyon alınması gereken toplum sağlığı sorunlarının başında gelmektedir. Bununla ilişkili olarak DSÖ, 20 Haziran 2023 yılında yayınladığı 2022-2031 yıllarını kapsayan sektörler arası global aksiyon planı ile ilişkili mortalite, morbidite ve iş görememe de dahil olmak üzere nörolojik bozuklukların etkisini ve yükünü azaltmak ve nörolojik bozuklukları olan kişilerin ve yakın çevrelerinin yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla nörolojik bozukluklar ile ilgili farkındalığın artırılması, önleyici tedavilerin oluşturulması ve nörolojik bozukluklara sahip bireylerin ve ailelerinin eşit şart ve fırsatlara sahip olması ve toplumdaki varlıklarını en iyi şekilde sürdürülebilmesine yönelik stratejiler geliştirilmiştir (DSÖ 2023b; DSÖ 2024).

Nörolojik bozukluklardan farklı olarak mental bozukluklar bireyin düşüncelerini, duygu durumunu ve davranışını veya bunları birlikte etkileyen sağlık problemleri olarak tanımlanır. Diğer tüm hastalıklar gibi mental hastalıkların seyri ve şiddeti değişmektedir. En sık rastlanan mental sağlık problemleri arasında depresif bozukluklar, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi sağlık problemleri sıralanabilir. Bu hastalıkların tümü kişinin düşünme, duygulanım ve davranışlarında farklı etkilere sahip olabilmektedir. Dünyada, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki 5 ila 24 yaş arası 2516 milyon çocuk ve genci kapsayan bir prevalans çalışmasında, %11.63 ile 293 milyon çocuk ve gencin en az bir mental bozukluğu olduğu saptanmıştır. Yaşa göre dağılım incelendiğinde mental bozuklukların prevalansını %6.8 ini 5-9 yaş arası çocuklar, %12.4 ünü 10-14 yaş arası çocuklar, %13.96'sını 15-18 yaş arası adolesanlar ve %13.63 ünü 20-24 yaş arası genç yetişkinler oluşturmaktadır (Kieling vd., 2024).

Bir başka çocuklardaki mental bozukluklarla ilişkili olarak gerçekleştirilen, 10 uluslararası epidemiyolojik araştırmanın değerlendirildiği meta-analizde, 18282 çocuğun verisinin değerlendirildiğinde, 1-7 yaşları arasındaki çocuklarda mental bozuklukların görülme sıklığı %20.1 olarak bulunmuştur. Bu mental problemler arasında ise en yaygın olanları, %8.5 ile anksiyete bozuklukları %4.9 ile karşı gelme bozukluğu (oppositional defiant disorder), %4.3 ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, ve %1.1 ile depresif bozukluklar olarak belirtilmektedir (Vasileva vd., 2021).

Nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılan mevcut araçlar arasında, hastanın psikiyatrik değerlendirmesi, depresyon vakalarında davranışsal ve fiziksel semptomların değerlendirilmesi (Dubovsky vd., 2021) ile otizm spektrum bozukluklarının teşhisinde çocuğun nörogelişimsel öyküsü gibi girişimsel olmayan bir takım yöntemler bulunmaktadır (Landa, 2008). Benzer şekilde Parkinson ve Huntington hastalıklarının teşhisinde motor eksikliklerin ve istemsiz hareketlerin tespiti ile aile öyküsü faydalı olabilmektedir (Armstrong ve Okun 2020; Stoker vd., 2022). İnvaziv olmayan görüntüleme tekniklerindeki son gelişmeler, manyetik rezonans görüntüleme daha ileri teşhis koymada yardımcı olabilir. Örneğin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramaları şizofreniyi teşhis etmek (Zhang vd., 2023) ve multipl skleroz (MS) hastalarında dejeneratif veya inflamatuvar lezyonları ve plakları tespit etmek için kullanılır(Thompson vd., 2018). Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, Alzheimer hastalığında amiloid β plakların ve nörofibriler demetlerin anormal birikimini tespit etmede yardımcı olur (Porsteinsson vd., 2021). Bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, epileptik nöbetlere neden olabilecek kistlerin, kanamaların veya tümörlerin varlığını gözlemlmek için kullanılmaktadır (Benbadis, 2009).

Ancak bu hastalıkların teşhis ve tedavi sürecinde yalnızca non-invaziv araçların kullanılması yeterli değildir. Bu nedenle sıklıkla hastalık özelinde değişiklik gösterebilen invaziv uygulamalar karşımıza çıkmaktadır. Alzheimer için amiloid- β 42 ve hiperfosforile tau proteini gibi proteinlerin beyin omurilik sıvısındaki (BOS) varlıklarını ölçmek için lomber ponksiyon gibi invaziv tanı araçları kullanılabilmektedir (Weller ve Budson 2018). Multiple skleroz tanısında glikoz, albümin, immunoglobulin (Ig) G ve laktat seviyeleri gibi BOS metabolitlerinin analizinden yararlanılmaktadır (Ömerhoca vd., 2018). Genetik testler de spesifik nörolojik hastalıkların tanısında sıklıkla kullanılır (Stoker vd., 2022; Weber vd., 2017).

Ancak bu invaziv testlerin zorluğu ve maaliyeti nedeniyle, literatürdeki son çalışmalar bu hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde fayda sağlayacak serum biyobelirteçlerine yönelmiştir. Serum beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin Alzheimer, şizofreni ve depresyon tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Mori vd., 2021; Peng vd., 2018). Bu noktada nörotransmitterler ve beyin sağlığı ile doğrudan ilişkileri metabolitler ön plana çıkmaktadır.

1.2.1. Depresif Bozukluklar

Dünya Sağlık Örgütü, günümüzde depresyon görülme sıklığının dünya genelinde yetişkinlerde %5, 60 yaş üzeri popülasyonda ise %5.7 oranında olduğunu bildirmektedir. Depresyonla ilişkili olarak dünyada her yıl 700.000 kişi intihar nedeniyle hayatını kaybetmekte ve bu oranın 15-29 yaş aralığında dördüncü ölüm nedeni olarak yer aldığını görülmektedir (DSÖ, 2023a).

Dünya sağlık örgütünün 2017 verilerine göre bu oran 300 milyonu geçmiştir ve tedavisindeki kısıtlılıklar depresif bozuklukları çağın önemli bir hastalığı haline getirmektedir (NIH, 2024). Hayat boyu en az bir kere depresyon yaşayan birey oranı ise %15 ila %18 aralığında görülmektedir. Bu da yaklaşık her 5-6 kişiden birinin hayatlarında 1 kez depresif bozukluk yaşadığını göstermektedir (Bromet vd., 2011). İlgi çekici bir sonuç olarak düşük (%5.5) ve yüksek (%5.9) gelir düzeylerine sahip ülkeler benzer depresyon görülme sıklığına sahiptir. Bu da depresyonun dünya genelinde ortak bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir. Düşük ve orta gelire sahip ülkelerde %75 den fazla oranda mental problemler yaşayan bireylerin herhangi bir tedavi almadığı da gösterilmektedir. Kadınlarda ise erkelere göre %20 daha fazla depresif bozukluklarla karşı karşıya oldukları görülmektedir (Evans-Lacko vd., 2018; Shibuya ve Collaborators 2015; Vos vd., 2012).

Depresif süreç, psikolojik acı olarak da adlandırılan üzüntü, boşluk ve huzursuzluk hissi veya yaşamsal aktivitelere karşı ilgisizlik ve keyif almama durumunu günün büyük bir bölümünde en az iki hafta boyunca her gün yaşaması durumudur. “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-5) kriterlerine göre major depresif bozukluğun ana semptomları depresif duygu durumu görülmesi, anhedoni, değersizlik hissi ve suçluluk, intihar düşüncesi ve girişimi, enerji kaybı, uykusuzluk veya sürekli uyku hali, besin alımının azalması veya artması, konsantrasyon ve düşünme kabiliyetinde azalma, psikomotor reterdasyonu ve ajitasyon görülmektedir. İki hafta içinde nerdeyse her gün bu semptomlardan en az 5 veya daha fazlasına sahip olan bireyler depresif bozukluk tanısı alır(Kotan vd., 2009).

Depresif bozukluklarda beyindeki temel iletişim ve düzenleme işlevlerinin nöronlar arası uyarımın gerçekleştirilmesi ile görevli nörotransmitterlerin rolü büyüktür. Hastalık patogeneğinde farklı görüşler mevcuttur ancak hastalığı tüm açılardan açıklayan bir yaklaşım konusunda fikir birliğı sağlanamamıştır. Bu nedenle hastalığın patofizyolojisi farklı hipotezlerin çatısı altında değerlendirilmektedir. İlk hipotez “monoamin” hipotezidir. Monoaminler serotonin, dopamin, norepinefrin, melatonin olarak da isimlendirilen tek amin grubuna sahip beyinde üretilip özelleşmiş fonksiyonlara sahip olan nörotransmitterlerdir. Bu hipotezin çıkış noktasında, trisiklik antidepressanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin majör depresif bozukluklarda kullanımı ve extraselüler alanda bulunan nörotransmitter düzeyinin artırılması ile hastalık semptomlarında iyileşmeler görülmeye dayanan gözlemler bulunmaktadır. Ancak bu teorinin tam olarak kabul edilemeyişinin bir sebebi de bazı antidepressanlar bazı hastalarda işe yararken, kimi hastalarda etki göstermemesi ile farklı mekanizmaların da hastalık gelişim süreçlerinde rolü olduğunu düşündürmesidir. Hastaların üçte birinin monoaminleri hedef alan tedavilere yanıt göstermediğı bildirilmiştir. (DSÖ, 2023a; Segal vd., 1974; Willner vd., 2013).

Genetik faktörler göz önünde bulundurulduğunda monoamin oksidaz A, dopamin reseptörü, triptofan hidroksilaz, tirozin hidroksilaz, 5-HT ve 5-HT(2c) reseptörlerinin ilişkileri incelenmiştir. Özellikle manik epizotların artışı ve psikotik semptom geçmişı ile serotonin transporter promoter allel 2 ilişkili bulunmuştur. Unipolar depresyon grubunda dopamin D2 reseptör promoter allel 2 ile psikotik semptom geçmişı ilişkili olduğu saptanmıştır. Monoamin oksidaz A bölgesi bipolar hastalarda, özellikle de kadınlarda, intihar girişimleri ile ilişkili bulunmuştur. Ancak triptofan ve tirozin hidroksilaz bölgeleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (Ho vd., 2000). Bir diğerk çalışmada ise 5-HT2c reseptör geninde unipolar ve bipolar depresyon hastalarında kontrole kıyasla sistein yerine serin allel taşıyıcılarının fazla olduğu saptanmıştır (Lerer vd., 2001).

Stres ve depresyonda, beyindeki iletinin genel kontrolünden sorumlu olan hem ana inhibitör nörotransmitter GABA (Gerner ve Hare 1981; Ghosal vd., 2017) hem de ana uyarıcı nörotransmitter glutamat düzeylerinin (Sanacora vd., 2004) etkilendiğine dair çalışmalar söz konusudur. Depresif bozukluklarda plazmada ve serebrospinal sıvıda GABA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Petty ve Schlessler 1981). Yine major depresif bozukluğa sahip hastalarda manyetik rezonans spektroskopisi ile oksipital korteks, anterior singulat ve dorsomedial dorsolateral prefrontal kortekslerde GABA da dramatik azalmalar saptanmıştır (Bhagwagar vd., 2008; Hasler vd., 2007; Sanacora vd., 2004). Adolesan major depresif bozukluğa sahip hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada anhedoni görülme durumunun anterior singulat kortekste proton manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülen GABA konsantrasyonları düşüklüğü ile ilişkili olduğu görülmüştür (Gabbay vd., 2012). Sanacora ve arkadaşlarının çalışmasında depresyonda GABA düzeyleri azalırken, glutamat düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Sanacora vd., 2004).

Öte yandan, farelerde gerçekleştirilen bir çalışmada çevresel strese maruz bırakılarak oluşturulan anhedoni ve depresyon modeli ile genetik olarak sinaptik vesiküler glutamat transporter defekti ile depresyon modeli oluşturulan farelerde ulaşılan davranış bozuklukları ve frontal kortekste gen ekspresyonlarındaki değişiklikler benzer bulunmuştur (Tordera vd., 2011).

Glutamaterjik sistem ile depresyon arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Konu ile ilgili bir diğer görüş de bifazik doz bağımlı bir yanıt üzerinden glutamat varlığının depresyon ile ilişkisi olduğudur. Bu hipoteze göre düşük düzeylerdeki glutamat salınımları nöronların stres yanıtları karşısında korunması yönünde adaptif yanıtı sergilerken yüksek düzeylerde glutamat salınımının nörotoksik etkiler gösterdiği düşünülmektedir (Rubio-Casillas ve Fernández-Guasti 2016). NMDA reseptör antagonizmi ile nükleus akumbenste 5-HT, dopamin ve norepinefrinin ekstraselüler seviyelerini artırmıştır. Bu nedenle glutamaterjik aktivitenin azaltılmasının antidepresan aktivite gösterebileceği düşünülmektedir (Yan vd., 1997).

Periferik sitokin düzeylerinin beyin fonksiyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sitokinler doğrudan nöronlar veya astrositler mikrogialar gibi destek hücreleri üzerinde doğrudan kan beyin bariyerini geçerek veya afferent yollar üzerinden iletilen sinyaller aracılığı ile etki gösterebilmektedir. Bu hipotezin, otoimmün hastalıkları veya ağır enfeksiyon hastalıklarında depresyona daha yatkın olduğunu da açıklayıcı yöndedir. Çocukluk döneminde yüksek IL-6 seviyelerine sahip bireylerin hayatlarının ileriki süreçlerinde daha fazla depresyon

yatkınlığı olduğu bildirilmiştir (Setiawan vd., 2015). Nöral büyüme ve nöral düzeyde adaptasyon kabiliyeti nöroplastisite olarak adlandırılmaktadır ve inflamasyon ve hipotalamus hipofiz aksı ile düzenlenmektedir. Nörogenез süreci beyin kökenli nörotrofik faktör tarafından regüle edilmekte olduğu görülmüştür. Depresif bozukluğa sahip hastalarda BDNF düzeylerinin azaldığı görülmektedir. BDNF düzeylerinin antidepresan ve diğer farmakolojik ve psikolojik uygulamalar ile artırılabilirdiği görülmüştür (Molendijk vd., 2014).

Depresyon ile görülen bazı davranışsal çıktıların ardında beyinde gerçekleşebilecek olan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olabileceği de düşünülmektedir. Bununla ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda depresyon hastalarının beyindeki hipokampus bölgesinde volüm kaybı görüldüğü bildirilmiştir (Schmaal vd., 2017). Tedavi edilmeyen depresyon süresi ile hipokampal volüm kaybı arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Depresyonda hipokampusün yapısal değişimini değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında 191 erken dönem depresyon hastasından elde edilen veriler, depresyon gelişiminin ilk döneminde belirgin bir hipokampal volüm kaybı olduğunu göstermiştir (Boldrini vd., 2018; Cole vd., 2011). Beynin hipokampus bölgesi ise öğrenme ve hafıza üzerine görevleri olan ve frontal kortekte bulunan bölgesidir. Bu işlevi nedeniyle nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda öncelikli olarak ve önemli ölçüde etkilenen beyin bölümü olabilmektedir. Konu ile ilişkili çalışmalar depresyon ile hipokampusün yanı sıra beynin karar verme ve bilişsel fonksiyonlarından sorumlu prefrontal kortekte de volüm ve bağlantı azalmalarının görüldüğü bildirilmektedir (Anand ve Dhikav 2012). 60 yaş üzeri depresif hastalar sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında hipokampus volüm kaybı şiddetli ve kalıcı depresyon varlığı ile ilişkisi bulunmuş, bu durumun ileri yaşlarda görülen Alzheimer hastalığına da önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Taylor vd., 2014). Ağır seyreden depresif bozukluklarda yüksek plazma kortizol seviyelerinin varlığı söz konusudur. Artan stres ve kortizol salınımı ve bozulmuş glukokortikoid reseptör aracılı yanıtının bozulmuş olabileceği ve bu durumun bozulmuş kognitif süreçleri de beraberinde getirdiği düşünülmektedir (Keller vd., 2017).

1.2.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), işlevselliği veya gelişimi engelleyen, devam eden bir dikkatsizlik ve/veya hiperaktif-dürtüsel davranışlarla belirgin olan yaygın bir nörolojiksel problemdir. Dünyada çocukların %5'ini, yetişkinlerin ise %2.5'ini etkileyen geniş bir prevelansa sahiptir (APA, 2000, Rosi vd., 2020).

Dikkatsizlik, kişinin göreve devam etmede, odaklanmayı sürdürmede ve organize kalmada zorluk yaşayabildiği bir durumdur ve bu sorunlar özünde kognitif kapasite

yetersizliğinden kaynaklanmaz. Hiperaktivite, bir kişinin aşırı kıpırdanma, dokunma veya konuşma durumları da dahil olmak üzere sürekli hareket halinde olması durumudur. Yetişkinlerde hiperaktivite aşırı huzursuzluk veya çok fazla konuşmak olarak da görülebilir. Bununla birlikte bu bireylerde dürtüsellik, kişinin düşünmeden hareket etmesi veya kendini kontrol etmede zorluk yaşaması olarak da görülebilir. Dürtüsellik aynı zamanda anında ödül alma arzusu veya hazzı geciktirememeyi de içerebilir (NIH, 2024).

DEHB’li bireylerde belirtiler genellikle genç yaşlarda başlar ve dikkat eksikliği, konsantrasyon eksikliği, düzensizlik, görevleri tamamlamada zorluk, unutkanlık veya eşyaları kaybetme gibi şikayetlerle kliniğe başvurulması üzerine tanı alırlar (Magnus vd., 2024). Geçmiş yıllarda “dikkat eksikliği bozukluğu” ve “hiperaktivite” olmak üzere iki farklı tanı bulunurken, DSM-IV kriterleri bu hastalığı üç alt tipe ayırarak tek bir bozukluk olarak “dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu” başlığı altında incelemektedir. Alt tipleri, baskın olarak dikkatsizlik, baskın olarak hiperaktivite veya kombine tip olarak belirtilmektedir (Bell, 1994).

DEHB için ilaç tedavileri esas olarak, dikkatin ve bilişsel kontrolün sürdürülmesinden sorumlu olan prefrontal kortekste yer alan nörotransmitterler olan katekolaminlerin etkisini güçlendirme esasına dayanır (Arnsten ve Pliszka 2011). DEHB ilaç tedavisinde ilk tercih olan uyarıcılar arasında dopamin geri alımını engelleyen metilfenidat ile dopamin ve noradrenalin geri alımını inhibe eden ve dopamin salınımını artıran amfetaminler yer almaktadır (Stahl ve Stahl 2000). Ancak bazı hastalarda bu ilaçların tolere edilebilirliği tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar az olabilir. DEHB’li çocukların en az %10-30’u ilaca yanıt alınamaması veya yan etkileri nedeniyle bu ilaçlardan fayda göremeyebilir. Bu yan etkiler arasında iştahta azalma, uykusuzluk, gastrointestinal problemler, baş ağrısı, kilo kaybı, kan basıncında yükselme sıralanabilir (Mohammadi ve Akhondzadeh 2007; Stahl ve Stahl 2000; Steele vd., 2006).

DEHB, beyindeki yaygın anomalilerle ilişkili olabilen bilişsel ve işlevsel eksikliklerle ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada, DEHB’li bireylerin beyinlerinde göreve odaklanma ve seçim yapma yeteneğini içeren sürecin ana bölgesi olarak düşünülen anterior singulat korteks ve bilgilerin işlenmesi ve depolanması ile ilişkili olan dorsolateral prefrontal kortekslerinde küçülmeler saptanmıştır. Bu değişikliklerin davranışsal bozuklukları açıklayabileceği düşünülmektedir (Biederman vd., 2004). Yanı sıra fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile ölçümlerinde frontostriatal bölgedeki aktivitenin azaldığı tespit edilmiştir. Beyin aktivitesi bir nöropsikolojik test olan “go/no go” ile ölçen bu çalışmada DEHB’li gençlerin ve yetişkinlerde dikkat ile ilişkili olduğu düşünülen frontostriatal bölgeler

prefrontal korteks ve kaudat çekirdeğinde zayıflamış aktivite gösterilmiştir. Aynı zamanda frontostriatal bölgelerin dışındaki bölgelerde, DEHB'li bireylerde sağlıklılara göre daha fazla aktivite saptanmıştır. Bu saptanan bulgular ile hastalık derecesi arasında da korelasyon olduğu bildirilmektedir (Epstein vd., 2007).

Bu patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması tedaviye yönelik stratejilerin belirlenmesinde öner teşkil etmektedir ancak literatürdeki genel kabul, DEHB'nin klinik bir tanı olduğudur. DEHB'li hastalar için standart bir laboratuvar veya görüntülemeye dayalı bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Temel nedeni ise altta yatan patofizyolojinin çözümlenememesinden kaynaklanmakta olup, bireylerde semptomatik tedavilere yönelik yaklaşımlar izlenmektedir.

DEHB'nin nörofizyolojisinin genetik faktörlerden de güçlü bir şekilde etkilenmekte olduğu düşünülmekte ve psikiyatride tanınan genetik temelli bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. DEHB üzerine yapılan aile çalışmaları, DEHB'li çocukların birinci dereceden yakınlarının DEHB, komorbid psikiyatrik bozukluklar, okul başarısızlığı, öğrenme güçlüğü ve zihinsel işlev bozuklukları açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (Faraone ve Biederman 1994). İkizler üzerine yapılan çalışmalar, monozigotik ikizler arasında, dizigotik ikizlere kıyasla DEHB ve sendromun bileşenleri arasında daha büyük benzerlikler bulmaktadır (Goodman ve Stevenson 1989; Levy vd., 1997).

Birçok kompleks nöropsikiyatrik durumda olduğu gibi, DEHB'de de epigenetik faktörlerle etkileşen çok sayıda genin rol oynadığı multi-faktoriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar, DEHB ile ilişkilendirilen birçok genin (polijenik) küçük etkilerinin bir kombinasyonu sonucunda meydana geldiği düşündürmektedir. Şimdiye kadar tanımlanan bazı aday genler, dopamin veya katekolaminlerin sentezi, paketlenmesi, salınımı, reseptörleri ve geri dönüşümüyle ilgilidir. Bunlar arasında postsinaptik DRD4, dopamin taşıyıcı ve SNAP25 genleri bulunmaktadır, ayrıca serotonin gibi diğer nörotransmitterlere ilişkin genlerin de etkisi söz konusudur (Faraone, 2004; Rietveld vd., 2004; Wilens ve Spencer 2010). Aday genlerin belirli DEHB fenotiplerinin görülmesindeki ve psikososyal ve farmakolojik müdahaleye yanıtın belirlenmesindeki rolleri ile ilişkili daha fazla çalışma gereklidir.

1.2.3. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm terimi ilk kez Leo Kanner tarafından 1943 yılında, bozulmuş sosyal ve duygusal ilişkilerle karakterize erken başlangıçlı bir sendromu tanımlamak için kullanılmıştır (Kanner,

1943). Günümüzde otizm, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından DSM-V ve DSÖ tarafından Ulusal Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması, 10. Revizyon (ICD-10) ile tanımlanan bir gelişimsel bozukluk olarak kabul edilmektedir (APA, 2013, DSÖ, 2004). Bu kılavuzlara göre otizm erken gelişimsel dönemde (3 yaşından önce başlangıç gösteren) anlamlı düzeyde sosyal iletişimde bozulma ve tipik olmayan tekrarlayıcı ve/veya kısıtlayıcı davranışlar ile karakterizedir. Amerikan Pediatri Akademisi, otizmin erken belirtilerini tanımlamak için tüm bebeklerin ve çocukların 18 ve 24 aylıkken taranmasını önermektedir (Hyman vd., 2020).

OSB, yaklaşık olarak 50-100 canlı doğumda bir görülmekte olup, doğuştan beyin anomalileri veya Down sendromu için bildirilen yaygınlıktan daha yüksek bir prevalansa sahiptir (Rice ve Van Naarden Braun 2007; Rose vd., 2018). OSB'li bireylerin bireylerin yaklaşık %30'u, hiperaktivite, dürtüsellik, dikkatsizlik, saldırganlık, kendine zarar verme, duygudurum bozuklukları ve psikotik veya tik bozuklukları gibi davranışsal sorunlar için ilaç tedavileri de dahil olmak üzere psikolojik ve psikiyatrik tedavilere ihtiyaç duymaktadır (Howes vd., 2018, Rosen vd., 2018). Otizmlili çocukların neredeyse yarısının psikofarmakolojik müdahaleler aldığı bildirilmiştir, bunların en yaygın olanları uyarıcılar, alfa-2 agonistleri, antipsikotikler, antikonvülsanlar ve antidepresanlar gibi ilaçlardır (Madden vd., 2017).

Otizm ile ilişkilendirilebilecek diğer komorbiditeler arasında zihinsel engellilik, elektroensefalografi (EEG) anormallikleri, displastik özellikler ve anormal MRI bulguları bulunabilir (Miles ve Hillman 2000; Rapin 1995).

Butler ve arkadaşları tarafından otizm ve aşırı makrosefaliye sahip çocuklarda fosfataz tensin homologu (PTEN) tümör baskılayıcı gen mutasyonları bildirilmiştir. Son çalışmalar, otizmle ilişkilendirilen genlerin yaklaşık %20'sinin aynı zamanda kanser genleri olduğunu göstermiştir, bu da otizmlili bireylerde kanser gelişimi risklerinin yanı sıra kemoterapötik ajanların otizm tedavisinde rol oynayıp oynamayacağına dair bir ilgi uyandırmaktadır (Gabrielli vd., 2019).

DEHB gibi, OSB de genetik ve epigenetik faktörlerin bir arada rol oynadığı düşünülmektedir. Tick ve arkadaşları tarafından yapılan 6000'den fazla ikiz çifti üzerindeki otizmin kalıtımına ilişkin ikiz çalışmalarının bir meta-analizde monozigotik ikizler için korelasyonların 0,98 bulunurken, dizigotik ikizler için bu değerin 0,53 olduğu görülmüştür. Bu da çevresel etkilerin rolünü göstermektedir (Tick vd., 2016).

OSB etiyolojisinde 800'e yakın aday genin bulunduğu göz önünde bulundurulduğunda hastalığın altında yatan mekanizmaların açıklanması konusunda herhangi bir fikir birliğine varılamamıştır (Butler vd., 2015). Ayrıca, mitokondriyal işlev bozukluğu da dahil olmak üzere çeşitli metabolik faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (Dhillon vd., 2011; Rose vd., 2018).

1.2.4. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, dünya çapında 6 milyondan fazla kişinin hayatını etkileyen en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Bu sayının 2040 yılına kadar iki katına çıkarak 12 milyonun üzerine çıkması beklenmektedir (Dorsey vd., 2018; Feigin vd., 2019).

Parkinson hastalığı titreme, katılık ve bozulmuş koordinasyon dahil olmak üzere istemsiz veya düzensiz motor semptomların varlığı ile karakterizedir. Klinik prezentasyon tipik olarak yavaş yavaş ortaya çıkar ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık ilerledikçe, hastalar genellikle ambulasyon ve konuşma üretiminde zorluklarla karşılaşır. Bununla birlikte, bilişsel ve duygusal değişiklikler, uyku bozuklukları, depresif belirtiler, bilişsel bozukluklar ve kronik yorgunluğu da kapsayan çeşitli motor olmayan belirtiler de görülebilmektedir (NIH, 2023).

Parkinson hastalığının klinik sonuçları, motor fonksiyonunu düzenleyen kritik bir merkez olan substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve/veya ölümünün sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nöronlar, öncelikle motor fonksiyon kontrolünde rol oynayan nörotransmitter olan dopaminin sentezinden ve salınmasından sorumludur. Dopaminerjik nöronların fonksiyonlarının bozulması veya kaybı, yetersiz bir dopamine salınımına sebep olur ve Parkinson hastalığında gözlenen karakteristik motor bozukluklarla sonuçlanır (Surmeier 2018).

Parkinson hastalığında ayrıca, substantia nigra ve beynin diğer bölgelerinde hücre kaybının yanı sıra Lewy cisimcikleri veya Lewy nöritlerinin varlığı ile de karakterizedir. Lewy cisimciklerinin oluşumunda α -sinüklein agregasyonları rol oynar. Bu patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle Parkinson hastalığı aynı zamanda sinükleinopatiler kategorisinde de incelenmektedir (Tolosa vd., 2021). Yanlış katlanmış α -sinüklein türleri, putresin, spermin ve spermidin birikimine ve fibril oluşumuna yol açan poliaminleri içerir, Nöronlardaki birikimi Parkinson hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Chang vd., 2022; Ghosh vd., 2017). Poliaminler, 2 ila 4 amino grubu içeren proteinlerdir ve canlı organizmada apoptoz, hücre bölünmesi ve farklılaşması, hücre çoğalması, deoksiribonükleik asit (DNA) ve protein sentezi, gen ekspresyonu, homeostaz, sinyal iletimi gibi çeşitli mekanizmalar üzerinde rol

oyunlar. Diyetle amino asit alımı ve serum amino asit profilinin poliamin biyosentezinin başlamasına katkıda bulunduğu ve poliamin birikiminin nörolojik hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Handa vd., 2018; Zahedi vd., 2022).

1.2.5. Alzheimer Hastalığı

Bilişsel ve davranışsal belirtilerin altında yatan beyin patolojileri, insan sağlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki doğrudan rolleri nedeniyle son on yılın en önemli araştırma alanıdır. Alzheimer hastalığı, demans ve buna bağlı davranış değişikliklerinin arkasındaki ana patolojisi olarak kabul edilmektedir. İlk olarak Almanya'nın Frankfurt kentinde, 1907'de Alois Alzheimer tarafından 51 yaşında bir kadın hastada görülen spesifik semptomlar ile tanımlanmıştır. Bu semptomlar hafıza problemleri, okuma ve konuşma testlerinde başarısızlık bulunmaktadır. Alois Alzheimer, hastasının vefatından sonra aldığı beyin örneklerini histolojik olarak incelemiş ve nevroitik plaklar, nörofibriler oluşumlar ve amiloid anjiyopati tespit etmiştir (Alzheimer, 1907; Bondi vd., 2017). O zamandan beri Alzheimer Hastalığı, dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen; hem hastalar hem de aileleri üzerinde önemli bir maddi ve psikolojik yük oluşturan çağımızın en yaygın yaşlılık ile ilişkili hastalıklarından biri haline gelmiştir. Temelde bilişsel gerileme ve hafıza kaybına yol açan ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir nörodejeneratif bozukluktur. Küresel nüfus yaşlanmaya devam ettikçe, Alzheimer Hastalığının prevalansının önemli ölçüde artacağı tahmin edilmekte ve altta yatan mekanizmaları anlamak ve etkili tanı ve tedavi stratejileri geliştirmek oldukça önem kazanmıştır.

Alzheimer hastalığı, beyinde anormal protein agregatlarının birikmesi ile karakterizedir. Alzheimer hastalığı ile ilişkili iki ana protein agregatı tipi, beta-amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklardır. Amiloid-beta proteinini, anormal işleme uğrayan ve çözünmeyen beta-amiloid kümelerinin oluşumuna yol açan amiloid öncü proteininden üretilir. Bu plaklar nöronlar arasındaki iletişimi bozar ve sonucunda hücre ölümüne sebebiyet verir. Bununla birlikte, hücrenin şeklini korumaya ve hücrel taşımaya yardımcı olmaktan sorumlu olan mikrotübüller adı verilen yapılarda bulunan ve mikrotübüllerin stabilizasyonundan sorumlu Tau proteinleri de anormal modifikasyonlara uğrayarak birleşir ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açarlar. Bu yumaklar nöronların normal işleyişini bozar ve dejenerasyonlarına katkıda bulunur (Tiwari vd., 2019).

Alzheimer hastalığının alt grupları tanımlanmıştır. Bu alt gruplar hastalığın oluşum nedenine veya görülme yaşına göre karakterize edilir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, hastalığın 65 yaşından önce geliştiği vakaları ifade eder. Bu vakalar genellikle presenilin 1

(PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) genleri gibi spesifik genlerde mutasyonlarla güçlü bir genetik bileşene sahiptir. Alzheimer Hastalığı geç başlangıçlı olarak da gelişebilir ve Alzheimer Hastalığının en yaygın türüdür. Tipik olarak genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin bir kombinasyonunun bir sonucu olarak 65 yaşından sonra ortaya çıkar (Tellechea vd., 2018).

Ailesel öyküye göre karakterize edildiğinde iki alt tipi vardır; ailesel ve sporadik Alzheimer hastalığı. Ailesel alt tipi, nesiller boyunca etkilenen birden fazla aile üyesinin bulunması ile güçlü bir aile öyküsü ile karakterizedir. Genellikle yukarıda bahsedilen gen mutasyonlarından kaynaklanır. Öte yandan, sporadik Alzheimer hastalığı daha yaygın olarak görülmektedir ve net bir kalıtım paterni yoktur (Andrade-Guerrero vd., 2023). Özellikle son yıllarda yapılan araştırmalar Alzheimer hastalığı ile ilişkili çeşitli etiyolojik faktörler arasında, metabolizmadaki değişikliklerin de hastalığın ilerlemesinde çok önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Uzun yıllar boyunca, Alzheimer hastalığı gelişimi ve ilerlemesi incelenirken glukoz metabolizması önemli bir yere sahip olmuş ve hatta “Tip 3 diyabet” olarak da adlandırılmaktadır. Sağlıklı durumda, beyinde nöronlar ve glial hücreler arasındaki metabolik glikoz metabolizması ön plandadır (Wang vd., 2022). Nöronlardaki glikoz taşıyıcı 3 (GLUT3) kanalı, glikoz için yüksek bir afiniteye sahiptir ve nöronların hücresel faaliyetlerini gerçekleştirmek üzere ihtiyacı olan enerji eldesi için öncelikli olarak glikoz kullanmasını sağlar (Simpson vd., 2008).

Glikoz, nöronlarda glikoz-6-fosfata (G-6-P) dönüştürülür ve PFKFB3'ün bozunması piruvata yol açar. Bu piruvat daha sonra enerji üretmek için trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne ve elektron taşıma zincirine girer. Astrosit-nöron laktat şantı (ANLS) hipotezi, glikoz metabolizmasının astrositler ve nöronlar arasında nasıl birbirine bağlı olduğunu açıklar. Astrositlerde, glikoz genellikle anaerobik glikoliz yoluyla metabolize edilir ve glikozu laktata dönüştürür. Laktat daha sonra monokarboksilat taşıyıcı proteinler (MCT1/4) yoluyla astrositlerden dışarı aktarılır ve MCT2 yoluyla nöronlar tarafından alınır. Nöronlarda laktat, mitokondride oksidatif fosforilasyonu teşvik etmek için kullanılan ve nöronal fonksiyonlar için enerji üreten piruvata geri dönüştürülür.

Araştırmalar, yaşlanma süreci boyunca, nöronlarda glikoz metabolizmasında işlev bozuklukları, glikoz taşınmasında aksamalar ve mitokondriyal işlev bozukluklarını ortaya koymuştur. Bu değişiklikler Alzheimer hastası bireylerin nöronlarında daha belirgin hale gelmektedir (Butterfield ve Halliwell 2019). Ancak Alzheimer'lı bireylerde aminoasit metabolizmasındaki değişiklikler net olarak açıklanmış değildir. Amino asitler, nörotransmitter

sentezi, hücre içi protein agregatlarının oluşumu, beyin metabolizmasına enerji sağlanması, inflamatuvar yanıt, glial hücreler ve nöronlar arasındaki iletişim ve metabolik konuşma gibi çeşitli mekanizmalarda rol oynamaları nedeniyle nörodejeneratif hastalıklar için oldukça kritiktir. Ayrıca, spesifik amino asitlerin birikmesiyle oluşan protein agregatlarının Alzheimer hastalığının gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kölker, 2018; Shimomura ve Kitaura 2018; Xie vd., 2015).

Çeşitli çalışmalar kolinerjik sistemin bozulmasının Alzheimer hastalığının ortaya çıkışıyla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (Davies ve Maloney 1976, Hampel vd., 2018). Hastalığın ileri aşamalarında, kolinerjik nöronal fonksiyonun iki kritik göstergesi olan daha düşük kolin açıl transferaz (ChAT) seviyeleri ve azalmış AChE enzimatik aktivitesi ifade ettikleri gösterilmiştir (Ballinger vd., 2016; Ferreira-Vieira vd., 2016). Alzheimer hastalarının ölüm sonrası beyinlerinde korteks, hipokampus ve bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlardaki nikotinik ve muskarinik reseptörlerin yoğunluğunda önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Bekdash 2021; Nyakas vd., 2011). Amiloid plakların oluşumu hafıza, sinaptik plastisite ve nöronal uyarılabilirlik gibi birçok fizyolojik süreci bozarak mAChR'nin kolinerjik sinyalleri iletme kapasitesini azaltır (Jiang vd., 2014; Kar vd., 2004). Alzheimer hastalarına yönelik mevcut ilaçlar arasında asetilkolin bozunmasını sınırlayan, hastalık semptomlarını hafifleten ve beyindeki kolinerjik aktiviteyi iyileştiren donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri yer almaktadır (Lamprey vd., 2022).

1.2.6. Mental ve Nörolojik Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde

Karşılaşılan Zorluklar

Nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılan mevcut araçlar arasında, hastanın psikiyatrik değerlendirmesi, depresyon vakalarında davranışsal ve fiziksel semptomların değerlendirilmesi (Dubovsky vd., 2021) ile otizm spektrum bozukluklarının teşhisinde çocuğun nörogelişimsel öyküsü gibi girişimsel olmayan bir takım yöntemler bulunmaktadır (Landa, 2008). Benzer şekilde Parkinson ve Huntington hastalıklarının teşhisinde motor eksikliklerin ve istemsiz hareketlerin tespiti ile aile öyküsü faydalı olabilmektedir (Armstrong ve Okun 2020; Stoker vd., 2022). İnvaziv olmayan görüntüleme tekniklerindeki son gelişmeler, manyetik rezonans görüntüleme daha ileri teşhis koymada yardımcı olabilir. Örneğin MRI taramaları şizofreniyi teşhis etmek (Zhang vd., 2023) MS hastalarında dejeneratif veya inflamatuvar lezyonları ve plakları tespit etmek için kullanılır (Thompson vd., 2018). PET taramaları, Alzheimer hastalığında amiloid- β plakların ve nörofibriler demetlerin anormal birikimini tespit etmede yardımcı olur (Porsteinsson vd., 2021). BT taramaları,

epileptik nöbetlere neden olabilecek kistlerin, kanamaların veya tümörlerin varlığını gözlemlemek için kullanılmaktadır (Benbadis, 2009).

Ancak bu hastalıkların teşhis ve tedavi sürecinde yalnızca non-invaziv araçların kullanılması yeterli değildir. Bu nedenle sıklıkla hastalık özelinde değişiklik gösterebilen invaziv uygulamalar karşımıza çıkmaktadır. Alzheimer için amiloid- β ve hiperfosforile tau proteini gibi proteinlerin BOS varlıklarını ölçmek için lomber ponksiyon gibi invaziv tanı araçları kullanılabilir (Weller ve Budson 2018). Multiple skleroz tanısında glikoz, albümin, IgG ve laktat seviyeleri gibi BOS metabolitlerinin analizinden yararlanılmaktadır (Ömerhoca vd., 2018). Genetik testler de spesifik nörolojik hastalıkların tanısında sıklıkla kullanılır (Stoker vd., 2022; Weber vd., 2017).

Ancak bu invaziv testlerin zorluğu ve maaliyeti nedeniyle, literatürdeki son çalışmalar bu hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde fayda sağlayacak serum biyobelirteçlerine yönelmiştir. Serum BDNF düzeylerinin Alzheimer, şizofreni ve depresyon tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Mori vd., 2021; Peng vd., 2018). Bu noktada nörotransmitterler ve beyin sağlığı ile doğrudan ilişkileri metabolitler ön plana çıkmaktadır.

1.3.Mental ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Amino Asitlerin Rolü

Mental ve nörodejeneratif hastalıklarda, hastalık mekanizmaları bazı spesifik farklılıklar gösterebilir de nörodejeneratif hastalıklar nöro-inflamasyon, nörotropik faktörlerin disregülasyonu veya eksitotoksikite gibi ortak patogenezlere de sahiptirler. Özellikle de aminoasitlerin stimülatör veya regülatör nörotransmitterlerin sentezi, immünmodülasyonun ve nörotrofik faktörlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda nörodejeneratif hastalıkların patogenizinde aminoasit profilinin değerlendirilmesi önem teşkil etmektedir. “Metabolomik profil oluşturma” yaklaşımı bilim dünyasında, tüm hastalıkların anlaşılması, tanısı, tedavi ve izlem süreçlerinde önemli bir alan oluşturmaktadır. Amino asit profilinin bu hastalık gruplarında incelenmesi özellikle sinir sistemindeki regülatuar rolü nedeniyle önem teşkil etmektedir. Konu ile ilgili görüşler, metabolomik metodlar kullanarak amino asit profilinin oluşturulmasının birçok hastalığa özgü spesifik, sensitif, güvenilir ve ölçümü kolay biyomarkerlar olarak değerlendirmektedir (Simińska ve Koba 2016).

Konu ile ilişkili gerçekleştirilen bir metabolomik değerlendirme çalışmasında demansı olan ve sağlıklı yaşlılar arasındaki serum metabolomik profilleri arasında belirgin farklar kaydedilmiştir. Amino asit yolağı metabolitleri demanslı bireylerde artarken, metiyonin,

triptofan, glutamin, fenilalanin, tirozin, histidin gibi amino asitlerin demanslı yaşlılarda daha düşük olduğu saptanmıştır (Teruya vd., 2021). Bir diğer benzer çalışmada ise nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile serum metabolitleri incelendiğinde valin, histidin, glutamin, dimetilamin ve izolösin düzeylerinde orta derece kognitif bozukluktan Alzheimer hastalığına ilerleyen süreçte sağlıklı gruba göre azaldığı görülmüştür (Nielsen vd., 2021). Nörolojik problemlerin bir çoğunu kapsayan patogenezin çoğunda etkisi olduğu görülen, beyin temel antioksidanı olan glutatyonun sentezinde rol alan 3 ana aminoasitin glutamat, sistein ve glisin olduğu belirtilmektedir (Aoyama vd., 2008).

Aminoasitlerin nörodejeneratif hastalıklardaki rolü ile ilişkili olarak farklı hipotezler de mevcuttur. Bunlardan ilki triptofan ve tirozin gibi nörotransmitter üretiminde doğrudan rolü olan nötral amino asitlerle kan beyin bariyerinden aynı taşıyıcılar üzerinden beyine geçişi sağlanan dallı zincirli amino asitlerin (DZAA) diyetle fazla alımının, triptofan ve tirozinle yarışarak beyine alımını engellemesi ile 5-HT ve dopamin sentezinde olumsuz sonuçlara sebep olabileceğidir. Gerçekleştirilen çalışmalar, yüksek plazma DZAA seviyelerinin düşük santral 5-HT seviyelerine sebep olacağını bildirmektedir. DZAA ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen ratlarda anksiyete benzeri davranışsal değişiklikler gözlenmiştir. DZAA suplementasyonu ile triptofan ve metaboliti kinurenik asit düzeylerinde azalma görülmüştür (Coppola vd., 2013). Egzersiz sırasında oral DZAA takviyesinin beyin katekolamin düzeylerini azalttığı görülmüştür (Choi vd., 2013). Bir diğer çalışmada ise DZAA takviyesi ile beyinde tirozin ve dopamin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Le Masurier vd., 2006). Sağlıklı insanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada DZAA suplementasyonunun dopamin düzeylerindeki etkisini plazma prolaktin düzeyleri üzerinden değerlendirdiklerinde, DZAA suplementasyonun dopamin düzeyleri üzerinde supresyon sağlayarak prolaktin salınımında artışa sebep olabildiği gösterilmiştir (Neuhaus vd., 2009). Yanı sıra çalışmalarda kullanılan DZAA takviyelerinin kısa dönem etkileri göstermekte olduğu, uzun dönem çalışmalarda yıllar boyu DZAA tüketimi durumunda nörotransmitter seviyelerinin nasıl etkileneceği de bilinmemektedir (Yoo vd., 2022). Ancak DZAA ile ilgili bu hipotezin tam aksi görüşler de söz konusudur ve DZAA'ların beyin fonksiyonu ve sağlığındaki önemini vurgulayan çalışmalar mevcuttur. DZAA'nın glutamat sentezi için temel bir prekürsör olduğu ve glutamatın yaklaşık %50 sinin DZAA kaynaklı nitrojen içerdiği bildirilmektedir. Mitokondriyal dallı zincirli aminotransferaz ile dallı zincirli alfa-keto asitler alfa-ketoizokaproat, alfa-ketoizovalerat ve alfa-keto beta-metilvalerat oluşmaktadır. Bu enzim alfa-ketoglutarattan glutamat sentezinde de görevlidir. Travmatik beyin hasarlarında hipokampal DZAA seviyelerinin azaldığı ve DZAA takviyesinin de-novo glutamat sentezindeki prekürsör rolü nedeniyle kognitif performansı destekleyeceği de bildirilmektedir (Cole vd., 2010). Diyetle alınan protein düzeyi

ve örüntüsünün santral sistemdeki katekolamin sentezine etkisini değerlendiren bir diğer çalışmada, ratların zein, laktoalbumin, soya proteini, gluten, kazein gibi diyetle alınan proteinlere karşı santral sistemde 5-HT ve dopamin miktarlarının farklılık gösterdiği görülmüştür (Choi vd., 2009).

Bir diğer çalışmada ise serotonin öncülü triptofanın yalnızca yeterli alımı değil, kanda diğer aminoasit profili ile birlikte konsantrasyonu da triptofanın kan beyin bariyerini geçebilmesi açısından önem teşkil ettiği belirtilmiştir (Papakostas vd., 2012).

2010 yılında gerçekleştirilen bir Alzheimer çalışmasında triptofan düzeylerinin kontrole göre anlamlı düzeyde düşüklüğü söz konusudur (Li vd., 2010). 2017 yılında ise glutamat, aspartat, fenilalanin ve sitrülün düzeylerinde Alzheimer hastalarında artış görülmüştür (Corso vd., 2017). Benzer şekilde Parkinson hastalığında 2018 yılında alanin, arjinin, treonin ve fenilalanin seviyelerinde düşüklükler gösterilirken (Adachi vd., 2018), bir başka çalışmada triptofan ve metabolitlerinin azaldığı görülmüştür (Chang vd., 2018).

Bu hastalıktaki tanıları ve izlenmesi süreçlerindeki metotların zorlu ve pahalı invaziv protokolleri veya non-invaziv ancak daha az belirleyici veya yine maddi yük oluşturan protokollere dayanması, bilim insanlarını serum gibi kolay ulaşılabilir ve incelenebilir bir örnekten hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına fayda sağlayacak, tedavi protokollerini etkileyebilecek belirteçlere yöneltmiştir. Farklı amino asitlerin diyet veya suplementasyon yolu ile alımının nörodejeneratif hastalıklarda veya duygu-durum bozuklukları üzerindeki etkileri üzerine araştırmalar, amino asitlerin nörotransmitter sentezi üzerindeki etkileri, amino asitlerin nörodejeneratif hastalıklardaki önemine işaret etmektedir.

Ancak literatürde, yukarıda belirtilen çalışmalarda da görüldüğü gibi, mental ve nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde bireylerin serum amino asit düzeyleri, ve seruma amino asit profilinin hastalık bazında gösterdiği değişiklikler henüz açık değildir. Yanı sıra hastalık gelişimi ile amino asit seviyeleri arasındaki bu ilişki açığa kullanılan diyet yöntemleri veya takviyelerden alınacak olan fayda da azalmaktadır. Bu nedenle bu doktora tezinde, mental ve nörodejeneratif bazı hastalıklarda amino asit meta-analiz yoluyla kümülatif incelenmesi ile bu konunun açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Sistemik Araştırma

Bu çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için sistematik literatür taraması “Alzheimer’s Disease” OR “Parkinson’s Disease” OR “depressive disorders” OR “attention deficit hyperactivity disorder” OR “autism spectrum disorder” ve “serum amino acid level” OR “amino acid level” OR “amino acid” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Belirlenen anahtar kelimeler ile Pubmed, Scopus, Web of Science veri tabanları yıl sınırlaması olmadan taranmış ve çalışma sayıları kaydedilmiştir.

Dahil etme ve hariç tutma kriterleri her bir hastalık grubu için, hasta özellikleri, uygulama kriterleri, karşılaştırma kriterleri ve bulguların kriterlerini içeren PICO tabloları oluşturularak sonuç bölümünde verilmiştir.

2.2.Veri Girişi

Sistemik incelemenin ardından elde edilen makaleler dahil etme kriterlerine göre değerlendirildikten sonra uygun bulunan makalelerdeki tüm amino asit verileri ve katılımcıların karakteristik özellikleri kaydedilmiştir. Amino asit verileri ortalama ve standart sapma değerlendirilmiştir. Ortalama ve standart sapma değerleri verilmeyen amino asit verileri analize dahil edilmemiş ve ilişkili makale çalışmadan çıkarılmıştır.

2.3.Meta-analiz ve İstatistiksel Değerlendirme

Meta-analizin gerçekleştirilmesinde uluslararası standart olan PRISMA prosedürleri uygulanmış ve ilişkili kontrol listesi (Çizelge.2.3.1.) ile takip edilmiştir.

Çizelge 2.3.1. PRISMA Meta-analiz prosedürleri.

Bölüm ve Konu	Madde #	Kontrol listesi maddesi
BAŞLIK		
Başlık	1	Raporu sistematik derleme olarak tanımlayın.
ÖZET		
Özet	2	PRISMA 2020 Özetler için kontrol listesine bakın.
GİRİŞ		
Gerekçe	3	Mevcut bilgi bağlamında derlemenin gerekçesini açıklayın.
Amaç	4	Derlemenin ele aldığı amaç(lar)ın veya soru(lar)ın açık bir beyanını sağlayın.
YÖNTEMLER		
Uygunluk kriterleri	5	Derleme için dâhil etme ve hariç tutma kriterlerini ve sentez için çalışmaların nasıl gruplandırıldığını belirtin.
Bilgi kaynakları	6	Çalışmaları tanımlamak için aranan veya başvuru alan tüm veri tabanlarını, kayıtları, web sitelerini, kuruluşları, referans listelerini ve diğer kaynakları belirtin. Her kaynağın en son arandığı veya başvurulduğu tarihi belirtin.
Arama stratejisi	7	Kullanılan filtreler ve sınırlar dâhil olmak üzere tüm veri tabanları, kayıtlar ve web siteleri için tam arama stratejilerini sunun.
Seçim süreci	8	Bir çalışmanın derlemeye dâhil edilme kriterlerini karşılayıp karşılamadığına karar vermek için her kaydı kaç gözden geçirenin taradığı ve her raporun bağımsız olarak çalışıp çalışmadığı ve uygunsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntıları dâhil, kullanılan yöntemleri belirtin.
Veri toplama süreci	9	Raporlardan veri toplamak için kullanılan yöntemleri, her bir rapordan kaç gözden geçirenin veri topladığı, bağımsız olarak çalışıp çalışmadıkları, çalışma araştırmacılarından veri alma veya onaylama süreçleri ve varsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntılarını belirtin.
Veri maddeleri	10a	Verilerin arandığı tüm sonuçları listeleyin ve tanımlayın. Her çalışmada her bir sonuç alanıyla uyumlu olan tüm sonuçların aranıp aranmadığını (örn. tüm ölçümler, zaman noktaları, analizler için) ve değilse, hangi sonuçların toplanacağına karar vermek için kullanılan yöntemleri belirtin.

	10b	Verilerin arandığı diğer tüm değişkenleri listeleyin ve tanımlayın (örn. katılımcı ve müdahale özellikleri, finansman kaynakları). Eksik veya net olmayan bilgiler hakkında yapılan varsayımları açıklayın.
Çalışma bias riski değerlendirmesi	11	Dâhil edilen çalışmalardaki bias riskini değerlendirmek için kullanılan yöntemleri, kullanılan araç(lar)ın ayrıntıları, her çalışmayı kaç gözden geçirenin değerlendirdiğini ve bağımsız olarak çalışıp çalışmadıklarını ve varsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntılarını belirtin.
Etki ölçümleri	12	Her sonuç için, sonuçların sentezinde veya sunumunda kullanılan etki ölçümlerini (örn. risk oranı, ortalama fark) belirtin.
Sentez yöntemleri	13a	Her bir sentez için hangi çalışmaların uygun olduğuna karar vermek için kullanılan süreçleri tanımlayın (örneğin, çalışma müdahale özelliklerini tablo haline getirmek ve her sentez için planlanan gruplarla karşılaştırma (madde # 5))
	13b	Eksik özet istatistiklerinin veya veri dönüştürmelerinin işlenmesi gibi verileri sunum veya sentez için hazırlamak için gereken tüm yöntemleri açıklayın.
	13c	Bireysel çalışmaların ve sentezlerin sonuçlarını tablo haline getirmek veya görsel olarak sunmak için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın.
	13d	Sonuçları sentezlemek için kullanılan yöntemleri açıklayın ve seçim (ler) için bir mantık sağlayın. Meta analiz yapıldıysa, istatistiksel heterojenliğin varlığını ve kapsamını belirlemek için modelleri, yöntemleri ve kullanılan yazılım paketlerini tanımlayın.
	13e	Çalışma sonuçları arasında olası heterojenlik nedenlerini araştırmak için kullanılan yöntemleri açıklayın (örn. alt grup analizi, meta-regresyon).
	13f	Sentezlenen sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için yapılan tüm duyarlılık analizlerini açıklayın.

Bias değerlendirmesini raporlama	14	Bir sentezde eksik sonuçlardan kaynaklanan bias riskini değerlendirmek için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın (bias bildiriminden kaynaklanan).
Kesinlik değerlendirmesi	15	Bir sonuca ilişkin kanıtlar bütünü içindeki kesinliği (veya güvenilirliği) değerlendirmek için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın.
SONUÇLAR		
Çalışma seçimi	16a	Araştırmada belirlenen kayıt sayısından derlemeye dâhil edilen çalışma sayısına kadar arama ve seçim sürecinin sonuçlarını ideal olarak bir akış diyagramı kullanarak açıklayın.
	16b	Dâhil etme kriterlerini karşılıyor gibi görünebilecek, ancak hariç tutulan çalışmalardan alıntı yapın ve neden hariç tutulduklarını açıklayın.
Çalışma özellikleri	17	Dâhil edilen her bir çalışmadan alıntı yapın ve özelliklerini sunun.
Çalışmalarda bias riski	18	Dâhil edilen her çalışma için bias riski değerlendirmelerini sunun.
Bireysel çalışmaların sonuçları	19	Tüm sonuçlar için, her çalışma için şunları sunun: (a) her grup için özet istatistikler (uygun olduğunda) ve (b) ideal olarak yapılandırılmış tablolar veya grafikler kullanarak bir etki tahmini ve kesinliği
Sentezin sonuçları	20a	Her sentez için, katkıda bulunan çalışmaların özelliklerini ve bias riskini kısaca özetleyin.
	20b	Yapılan tüm istatistiksel sentezlerin sonuçlarını sunun. Meta-analiz yapıldıysa, her bir özet tahmini ve kesinliğini (örn. güvenilirlik/güven aralığı) ve istatistiksel heterojenlik ölçümlerini sunun. Grupları karşılaştırıyorsanız, etkinin yönünü tanımlayın.
	20c	Çalışma sonuçları arasında olası heterojenlik nedenlerinin tüm araştırmalarının sonuçlarını sunun.
	20d	Sentezlenen sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için yapılan tüm duyarlılık analizlerinin sonuçlarını sunun.
Biasları bildirme	21	Değerlendirilen her bir sentez için eksik sonuçlardan kaynaklanan (biasların bildiriminden kaynaklanan) bias riski değerlendirmelerini sunun.
Kanıtın kesinliği	22	Değerlendirilen her bir sonuç için kanıt olarak kesinlik (veya güvenilirlik) değerlendirmeleri sunun.

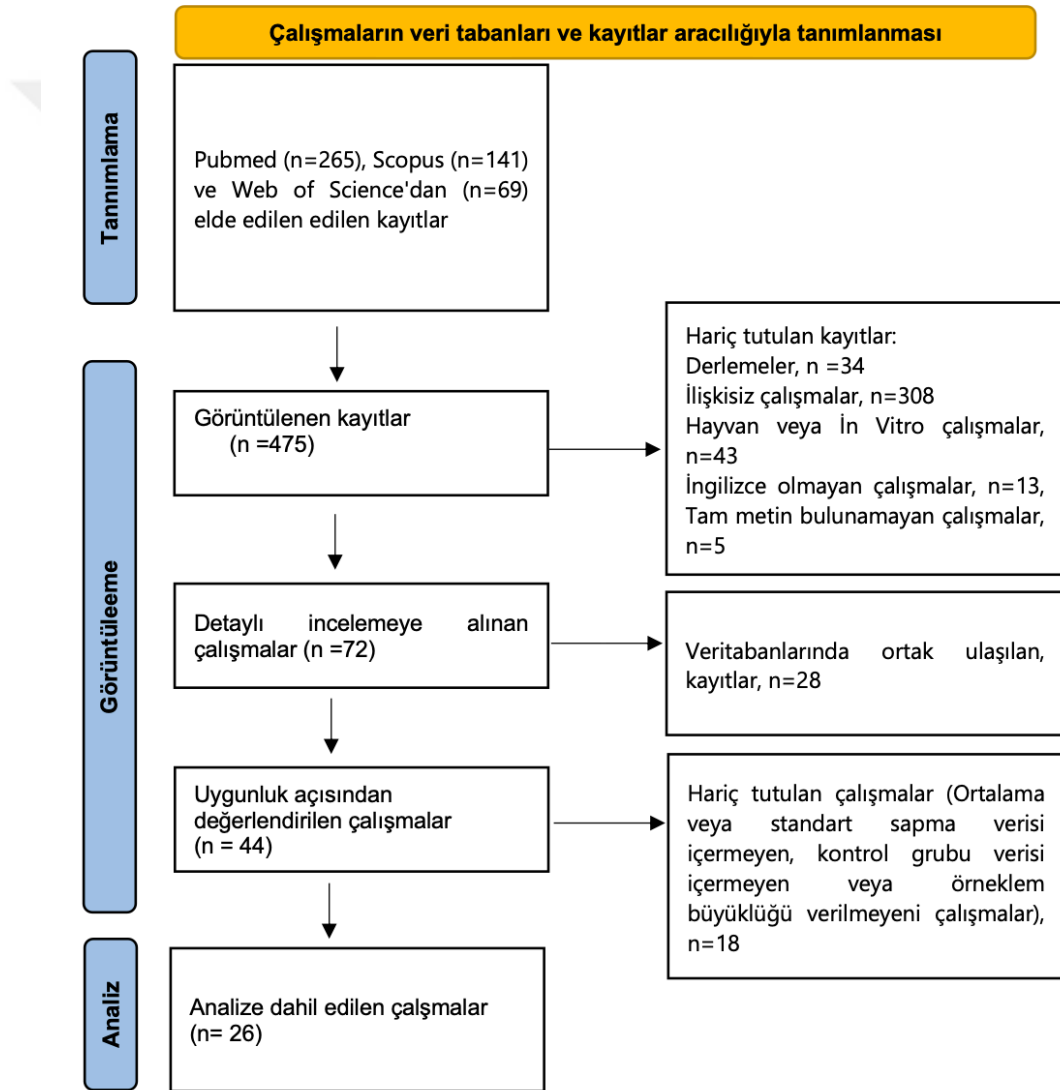
TARTIŞMA		
Tartışma	23a	Diğer kanıt bağlamında sonuçların genel bir yorumunu sağlayın.
	23b	Derlemede yer alan kanıtın sınırlılıklarını tartışın.
	23c	Derleme süreçlerinin kullanımının sınırlılıklarını tartışın.
	23d	Uygulama, politika ve gelecekteki araştırmalar için sonuçların etkilerini tartışın.

Makalelerden elde edilen veriler Review Manager 5.4 (Cochrane) ve R 4.4.0 programlama dili ile “meta” paketi kullanılarak meta-analiz ve görselleştirmeler gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar arasındaki heterojenlik analizi için I^2 testi kullanılmıştır. I^2 testine göre, 0–25, 25–50, 50–75 ve 75–100 aralığındaki değerler sırasıyla “heterojenite yok”, “düşük düzeyde heterojenite”, “orta düzeyde heterojenite” ve “yüksek düzeyde heterojenite” varlığını temsil eder. Meta-analizde kullanılacak analiz metodunun belirlenmesi için çalışmalar arası heterojenlik düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışmalar arası heterojenite yok ise sabit/ortak (fixed/common) etki modeli, var ise rastgele (random) etki modeli kullanılmıştır. Analiz sonucunda istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Depresif Bozukluklarda Amino Asit Profili

Depresif bozukluğu olan hastalarında serum amino asit profilinin değerlendirilmesi için gerçekleştirilen meta-analiz için Pubmed (n=265), Scopus (n=141) ve Web of Science (n=69) veritabanlarından elde edilen kayıtlar ile toplamda 476 çalışma incelenmiş ve dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 26 çalışma meta-analize dahil edilmiştir (Şekil 3.1.1). Çalışmaların karakteristik özellikleri Çizelge 3.1.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1.1. Depresif bozukluklarda serum amino asit profili meta-analizi için sistematik araştırma akışı.

Çizelge 3.1.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.

P (Patients)	I (Intervention)	C (Comparison)	O (Outcome)
Hastalar	Uygulama müdahale veya maruziyet (tedavi, teşhis, gözlemler)	Karşılaştırma, Değerlendirme	Bulgular
Çalışmaya dahil edilen katılımcılar depresif bozukluk hastaları ve kontrol grubu sağlıklı bireyler olmalıdır. Depresif bozukluk hastaları ve kontrol grubu serum amino asit verilerini içeren tüm makaleler meta-analize dahil edilmiştir. Makale içinde depresyon hastalığının tanısından bahsedilmeli ve çalışmalara dahil edilen hastalar uluslararası kabul görmüş tanı kriterlerine sahip olmalıdır.	Depresyon hastalarının serum amino asit düzeylerini içeren, amino asit düzeyini etkileyebilecek herhangi bir spesifik girişim (diyet tedavileri, takviye kullanımı vb.) yapılmayan her bir çalışma dahil edilmiştir. Bununla birlikte özel bir uygulama yapılmış olması durumunda, serum amino asit durumunun başlangıç seviyesini veren müdahale çalışmaları da dahil edildi.	Karşılaştırma verileri her çalışmanın kontrol gruplarından alınmıştır. Bu kontrol grupları, depresyon hastalığı veya diğer nörolojik hastalıklar açısından sağlıklı kişiler olmalıdır.	Serum amino asit seviyeleri meta-analizin ana hedefidir. Serum amino asit düzeyleri, elde edildikleri örneklemin büyüklüğü ile birlikte, ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiş olmalıdır.

Çizelge 3.1.2. Depresif bozukluklarda serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.

Yazar, Yıl	Tanı Kriterleri	Amino Asit Düzeyi Ölçme Metodu	Depresif bozuklukl ar grubu örnekle m sayısı	Kontrol grubu örnekle m sayısı	Depresif bozuklukl ar grubu yaş ortalama	Depresif bozuklukl ar grubu yaş standart sapma	Kontrol grubu yaş ortalama	Kontrol grubu yaş standart sapma
Aarsland, 2019 (Aarsland vd., 2019)	Montgomery ve Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS)	Liquid chromatography– mass spectrometry (LC-MS)	27	14	Belirtilme miş, bias riski	Belirtilme miş, bias riski	Belirtil memiş, bias riski	Belirtil memiş, bias riski
Abou-Saleh, 1998 (Abou-Saleh vd., 1998)	DSM-III (erkek)	İyon değişim	33	32	38.76	11.6	34.78	11.32
	DSM-III (kadın)	kromatografisi	30	38	34.9	10.85	36.16	9.09
Aishwarya, 2013 (Aishwarya vd., 2013)	Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği (EPDS)	İmmunoassay	58	45	Belirtilme miş, bias riski	Belirtilme miş, bias riski	Belirtil memiş, bias riski	Belirtil memiş, bias riski
Comai, 2024 (Comai vd., 2024)	MARDS	High-performance liquid chromatography (HPLC)	49	33	41.7	14.5	33.9	13.8

Dias, 2009 (Dias vd., 2009)	Hamilton Depresyon Skalası (HDRS), (bipolar)	HPLC	65	49	37.8	10.5	33.6	9.76
Esel, 2008 (Esel vd., 2008)	HDRS	Spektrofotometrik analiz						
Hess, 2017 (Hess vd., 2017)	Beck Depresyon Envanteri (BDI-II), DSM-IV	Biochrom 30 amino asit analiz cihazı	35	36	27.06	9.43	25.97	8.47
Ho, 2023 (Ho vd., 2023)	HDRS	LC-MS	70	70	28.3	7.2	28.2	7.3
Khosravi, 2020 (Khosravi vd., 2020)	DSM-4	İmmünoassay	110	220				
Kuwano, 2018 (Kuwano vd., 2018)	BDI-II	LC-MS	15	19	30.1	7.6	30.2	6.8
Liao, 2020 (Liao vd., 2022)	HDRS	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	48	46	35.92	13.63	36.15	11.9
Maes, 1993 (Maes vd., 1993)	DSM-III (minor depresyon grubu)	LC-MS	24	8	33	13.1	44.1	13.1
	DSM-III (major depression grubu)		24	8	51.7	17	44.1	13.1
	DSM-III (melankoli grubu)		24	8	54.8	12.5	44.1	13.1

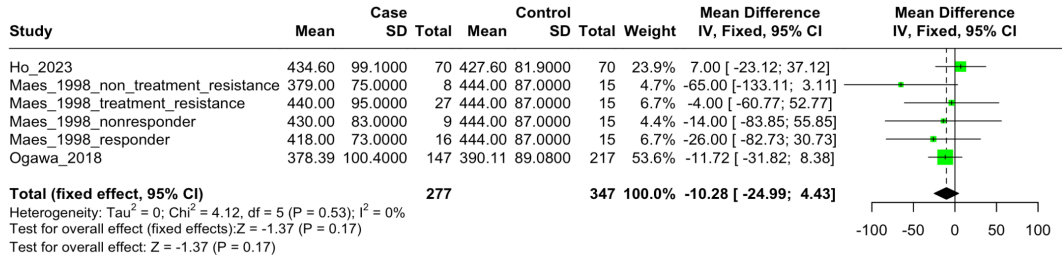
Maes, 1998 (Maes vd., 1998)	HDRS (tedaviye direnci olmayan)	HPLC	8	15	47.8	15.3	47.5	15
	HRDS (tedaviye direnci olan)		27	15	51.6	14.3	47.5	15
	HRDS (tedaviye yanıt vermeyen)		9	15	Belirtilme miş, bias riski	Belirtilme miş, bias riski	Belirtil bias riski	Belirtil memiş, bias riski
	HRDS (tedaviye yanıt veren)		16	15	Belirtilme miş, bias riski	Belirtilme miş, bias riski	Belirtil memiş, bias riski	Belirtil memiş, bias riski
Moller, 1985 (Møller vd., 1985)	HRDS	İyon değişim kromatografisi	45	26	53	12	37	7
Ozturk, 2020 (Mustafa Öztürk vd., 2020)	DSM-5	İmmünoassay	48	31	15.25	1.42	14.87	1.31
Ogawa, 2018 (Ogawa vd., 2018)	HDRS-17	LC-MS	147	217	42.1	12.1	41.2	13.9
Sakurai, 2020 (Sakurai 2020)	Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D), (erkek)	HPLC	42	38	46	6.6	46.1	7.4
	CES-D (kadın)		19	21	46.5	8.1	43.3	7.3
Savitz, 2015 (Savitz vd., 2015b)	HDRS, MARDS	HPLC-MS	53	47	34.6	9.8	34.3	11.4
Savitz, 2015b (Savitz vd., 2015a)	HDRS, MARDS	HPLC-MS	49	58	35.4	9.8	32.8	10.7
	DSM-IV	LC-MS	625	406	42.7	12.8	42.9	14.7

Sorgdrage, 2017 (Sorgdrager vd., 2017)	DSM-IV (semptomları tekrarlanan hastalar)		695	406	44.3	11.7	42.9	14.7
Wu, 2018 (Wu Y vd., 2018)	DSM-IV	LC-MS/MS	170	135	66.52	7.01	66.99	6.77
Wurfel, 2017 (Wurfel vd., 2017)	DSM-IV (major depresyon)	HPLC	35	92	38.8	13.8	32.3	10.4
	DSM-IV (bipolar bozukluk)		53	92	40.2	11	32.3	10.4
	DSM-IV (şizofrefektif bozukluk)		40	92	39	13	32.3	10.4
	DSM-IV (şizofreni)		21	92	38.9	12.9	32.3	10.4
Young, 2016 (Young vd., 2016)	HRDS	HPLC	35	25	37.3	8.6	35.1	8.66
Yujie, 2018 (Yujie vd., 2018)	HDRS-17	LC-MS/MS	71	129	66.78	6.99	67.08	6.86
Yun, 2022 (Yun vd., 2022)	HDRS-17	HPLC-MS/MS	84	46	33.9	13.4	32.1	6.8
Zhou, 2019 (Zhou vd., 2019)	HDRS-17 (erkek)	HPLC-MS/MS	76	41	33.3	11.7	28.8	9.7
	HDRS-17 (kadın)		70	31	35	12.4	36.3	11.9

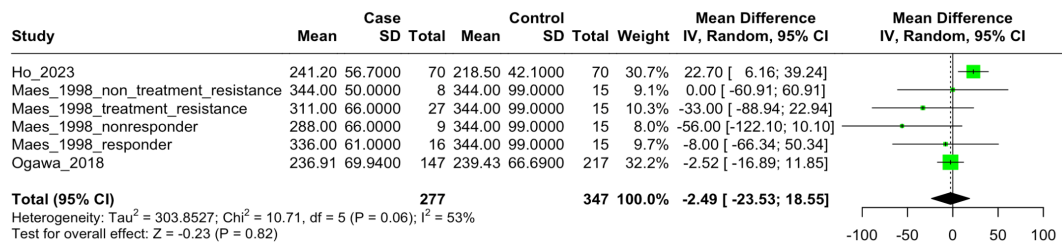
3.1.1. Polar Olmayan Amino Asitler

Gerçekleştirilen metaanalizde, 277 depresif bozukluğa sahip birey ve 347 sağlıklı bireyden elde edilen serum amino asit düzeyi verilerine göre gruplar arası heterojenite düşük bulunmuş (τ^2 : 0, I^2 : %0) ve sabit etki modeli ile değerlendirilen alanin seviyeleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p: 0.17). Aynı hasta ve sağlıklı bireylerden elde edilen glisin verilerine göre heterojenite yüksek bulunmuş (τ^2 : 303.85, I^2 : %53) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p: 0.82). Metiyonin düzeyleri ise 250 depresif bozukluğa sahip birey ve 319 sağlıklı bireyden elde edilen veriler ile incelenmiştir. Gruplar arası heterojenite yüksek bulunmuştur (τ^2 : 40.8, I^2 : %93) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre metiyonin düzeyi gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p: 0.54)(Şekil 3.1.1.1).

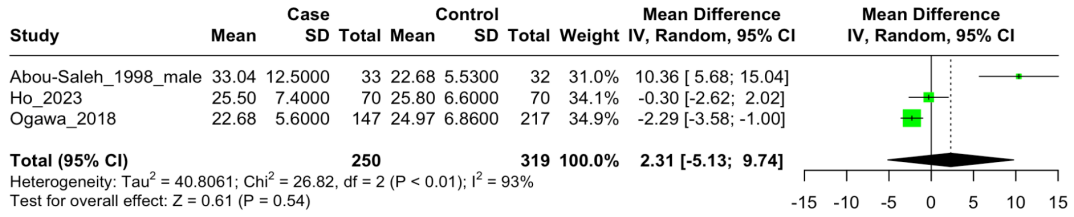
a) Alanin



b) Glisin



c. Metiyonin



Şekil 3.1.1.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.

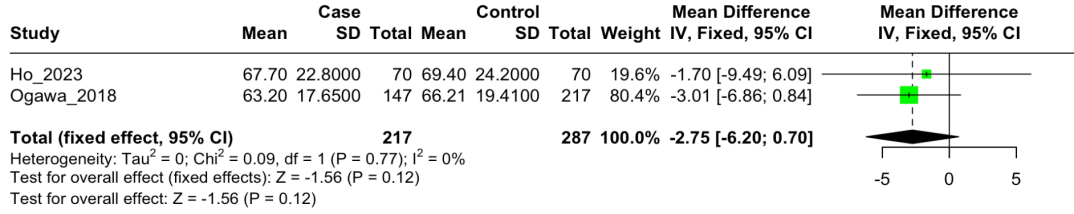
a) Alanin amino asidi sabit etki modeli, b) Glisin amino asidi rastgele etki modeli, c) Metiyonin amino asidi rastgele etki modeli.

3.1.1.1. Dalılı Zincirli Amino Asitler

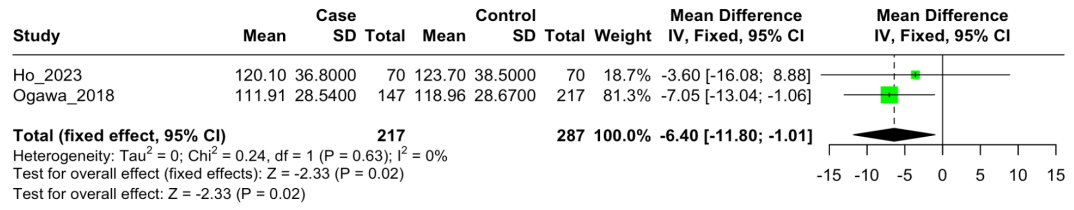
Elde edilen sonuçlara göre toplamda 217 depresif bozukluğa sahip birey ve 287 sağlıklı bireyin dalılı zincirli amino asit seviyeleri incelenmiştir. Serum izolösün asit düzeyi gruplar arası düşük heterojenite göstermiş ($\tau^2 = 0$, $I^2 = \%0$) ve sabit etki modeli ile değerlendirilerek anlamlı farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır ($p = 0.12$). Aynı hasta ve sağlıklı bireylerden elde edilen lösün verilerine göre heterojenite benzer şekilde düşü bulunmuş ($\tau^2 = 0$, $I^2 = \%0$) ve sabit etki modeli değerlendirmelerine göre lösün düzeyleri anlamlı düzeyde depresif bozukluğu olan bireylerde sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur ($p = 0.02$, Ortalama fark: -6.40). Valin düzeyleri için ise gruplar arası heterojenite düşük bulunmuş ($\tau^2 =$

0, I^2 : %0) ve gerçekleştirilen sabit etki modeline göre valin düzeyi gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p: 0.06)(Şekil 3.1.1.2.).

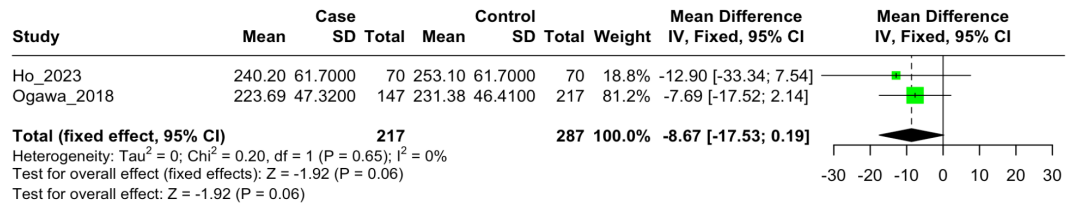
a) İzolösin



b) Lösin



c) Valin



Şekil 3.1.1.2. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum dallı zincirli amino asit düzeyleri.

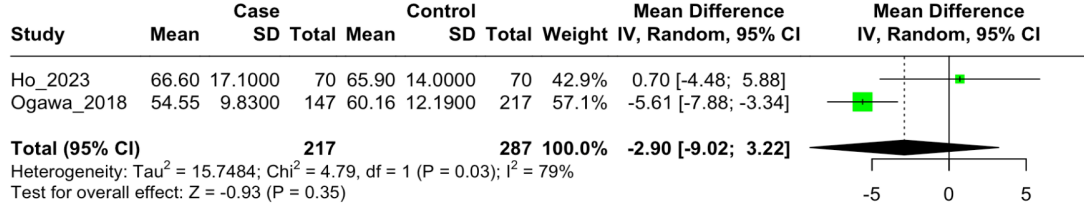
a) İzolösin amino asidi sabit etki modeli, b) Lösin amino asidi sabit etki modeli, c) Valin amino asidi rastgele etki modeli.

3.1.1.2. Aromatik Amino Asitler

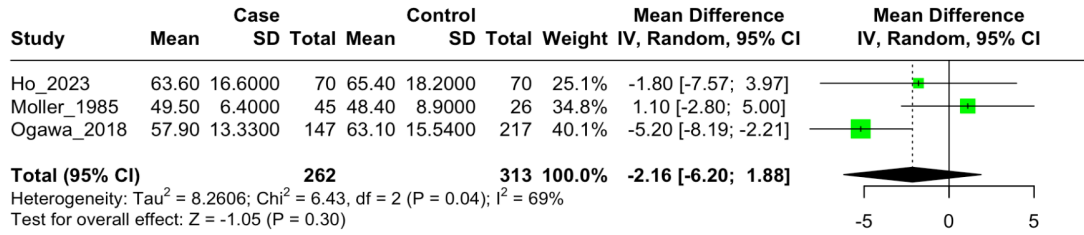
Aromatik amino asitlerin analizine göre fenilalanin düzeyleri 217 hasta ve 287 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 15.74, I^2 : %79). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum fenilalanin düzeylerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır (p: 0.35). Tirozin düzeyleri için 262 depresif ve 313 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 8.26, I^2 : %69) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p: 0.30). Triptofan düzeyleri için ise toplamda 2754 depresif bozukluğa sahip birey ve 2437 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 20.21, I^2 : %85) ve gerçekleştirilen rastgele etki modelinde depresif bozukluğa olan bireylerde sağlıklı

bireylere göre triptofan düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.01$, Ortalama fark: -5.43)(Şekil 3.1.1.3.).

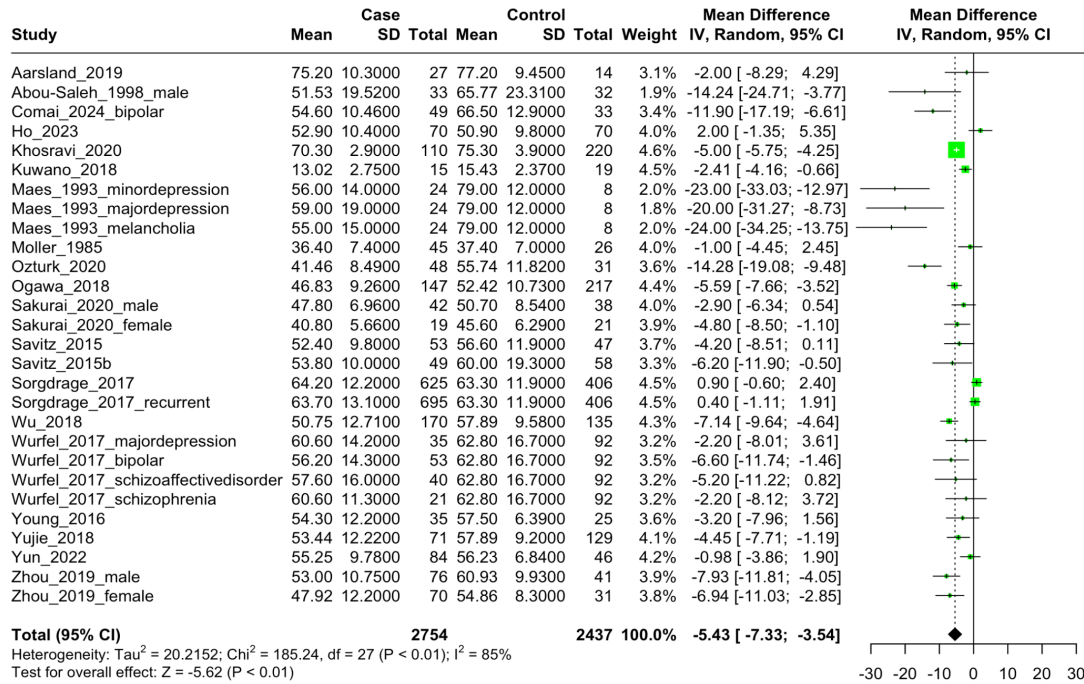
a) Fenilalanin



b) Tirozin



c) Triptofan



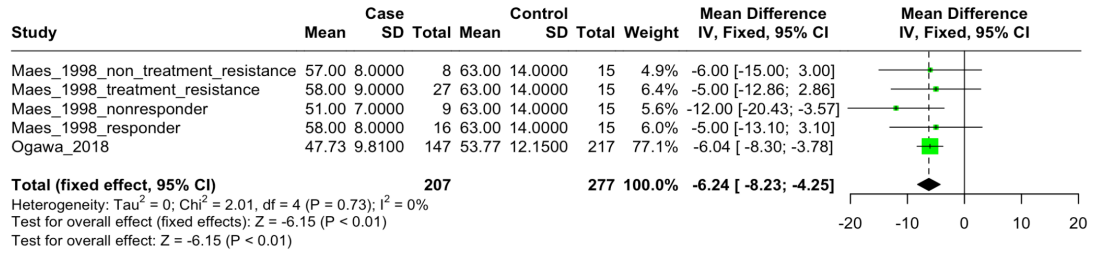
Şekil 3.1.1.3. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.

a) Fenilalanin amino asidi rastgele etki modeli, b) Tirozin amino asidi rastgele etki modeli, c) Triptofan amino asidi rastgele etki modeli.

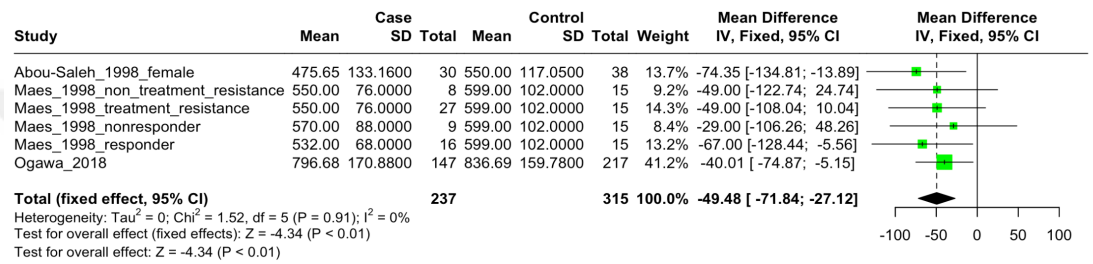
3.1.2. Polar Amino Asitler

Kümülatif metaanaliz verilerine göre toplamda 207 depresif bozukluğa sahip birey ve 277 sağlıklı bireyin serum asparajin düzeyi incelenmiştir. Gruplar arası heterojenite bulunmamıştır (τ^2 : 0, I^2 : %0) ve sabit etki modeli ile değerlendirilerek serum asparajin düzeylerinin depresif bozukluğa sahip bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda düşüklüğü saptanmıştır (p : $0 < 0.01$, Ortalama fark: -6.24). Glutamin serum seviyelerinin analizinde 237 hasta ve 315 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre heterojenite saptanmamış (τ^2 : 0, I^2 : %0) ve sabit etki modeli değerlendirmelerine göre glutamin düzeyleri anlamlı düzeyde depresif bozukluğu olan bireylerde sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur ($p < 0.01$, Ortalama fark: -49.48). Serin düzeyleri için 277 depresif ve 347 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 57.88, I^2 : %59) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p : 0.71). Treonin düzeyleri için ise 207 depresif ve 277 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 54.24, I^2 : %39) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre treonin düzeyleri anlamlı düzeyde depresif bozukluğu olan bireylerde sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur (0.03, Ortalama fark: -11.12)(Şekil 3.1.2.1.).

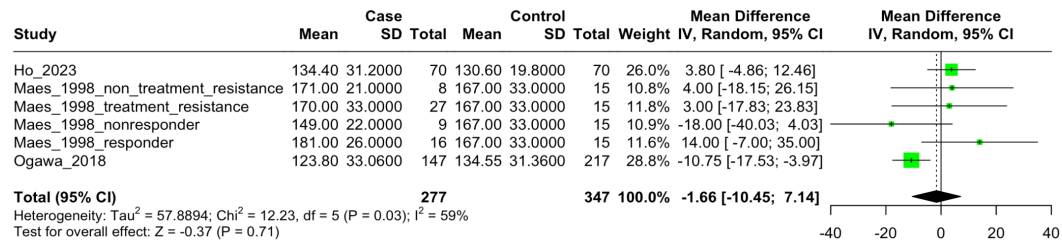
a) Asparajin



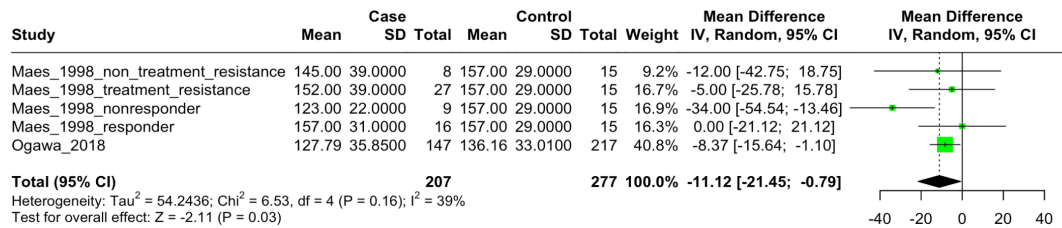
b) Glutamin



c) Serin



d) Treonin



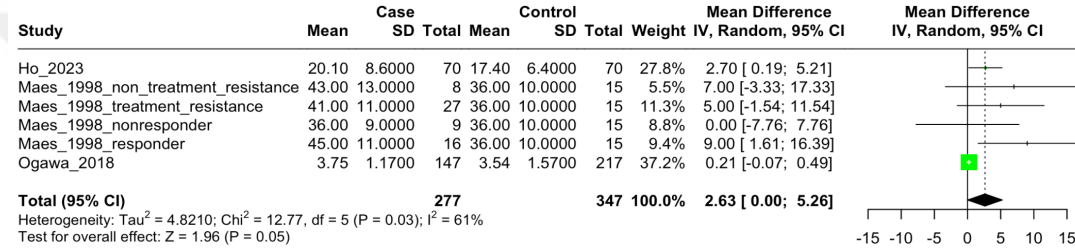
Şekil 3.1.2.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.

a) Asparajin amino asidi sabit etki modeli, b) Glutamin amino asidi sabit etki modeli, c) Serin amino asidi rastgele etki modeli. d) Treonin amino asidi rastgele etki modeli.

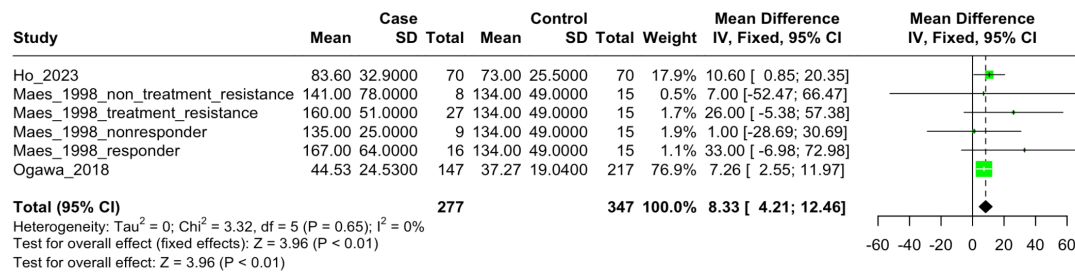
3.1.3. Asidik Amino Asitler

Asidik amino asitlerin analizine göre aspartat düzeyleri 277 hasta ve 347 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 4.82, I^2 : %61). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum aspartat düzeyleri depresif bozukluğa sahip bireylerde yüksek olma eğilimi göstermektedir (p :0.05, Ortalama fark: 2.63). Glutamat düzeyleri için 272 depresif bozukluğa sahip birey ve 347 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmamış (τ^2 : 0, I^2 : %0) ve gerçekleştirilen sabit etki modeline göre glutamat düzeyleri depresif bozukluğu olan bireylerde anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p : <0.01, Ortalama fark: 4.21)(Şekil 3.1.3.1.).

a) Aspartat (Aspartik Asit)



b) Glutamat (Glutamik Asit)



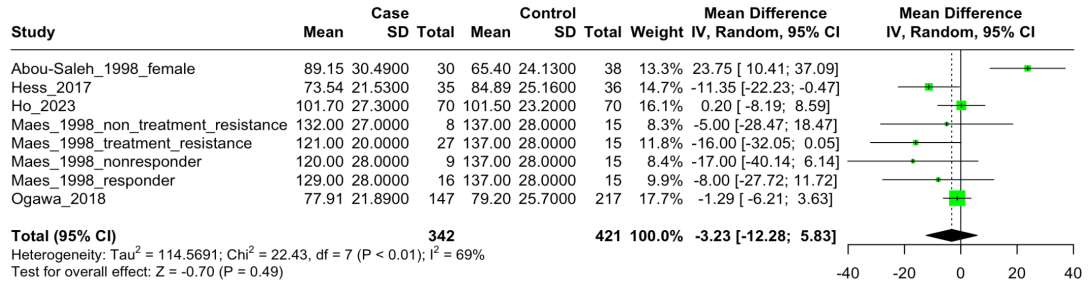
Şekil 3.1.3.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.

a) Aspartat (aspartik asit) amino asidi rastgele etki modeli, b) Glutamat (glutamik asit) amino asidi sabit etki modeli.

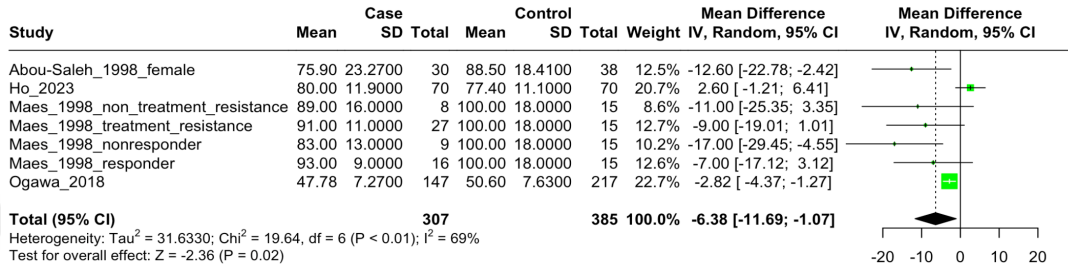
3.1.4. Bazik Amino Asitler

Bazik amino asitlerin analizine göre arjinin düzeyleri 342 hasta ve 421 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 114.56, I^2 : %69). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum arjinin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.49). Histidin düzeyleri için 307 depresif bozukluğa sahip birey ve 385 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 31.63, I^2 : %69) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre histidin düzeyleri depresif bozukluğu olan bireylerde anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p : 0.02, Ortalama fark: -6.38) (Şekil 3.1.4.1.).

a) Arjinin



b) Histidin



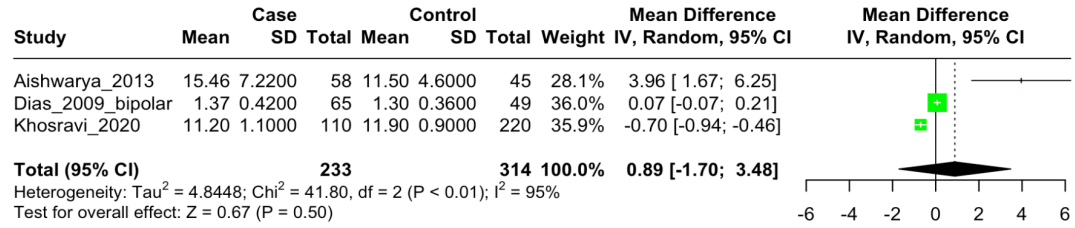
Şekil 3.1.4.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.

a) Arjinin amino asidi rastgele etki modeli, b) Histidin amino asidi rastgele etki modeli.

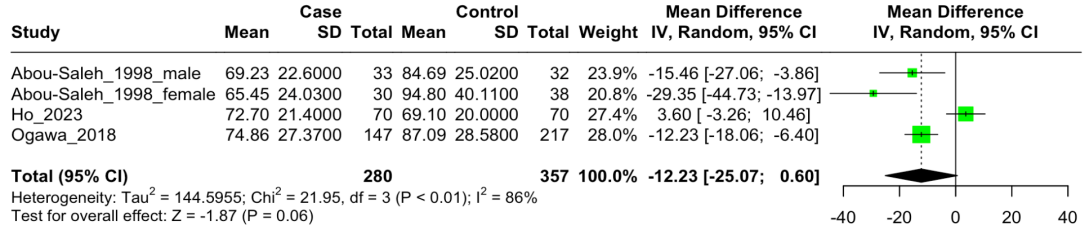
3.1.5. Diğer Amino Asitler

Çalışmalar arasında ortak olarak incelenen bazı diğer, fizyolojik açıdan önem teşkil eden amino asitlerin de metaanalizleri gerçekleştirilmiştir. Depresif bozuklukluğun incelendiği çalışmalarda homosistein, ornitin, sitrulin ve taurin düzeylerinin de sıklıkla ölçüldüğü görülmüştür. Elde edilen kümülatif verilere göre homosistein düzeyleri 233 depresif ve 314 sağlıklı bireyde incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 4.84, I^2 : %95). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum homosistein düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.50). Ornitin düzeyleri için 280 depresif bozukluğa sahip birey ve 357 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 144.59, I^2 : %86) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre histidin düzeyleri depresif bozukluğu olan bireylerde düşük olma eğilimindedir ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (p : 0.06, Ortalama fark: -25.07). Sitrülin düzeyleri 252 depresif bozukluğa sahip birey ve 353 sağlıklı bireyde incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 3.86, I^2 : %69) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre sitrülin düzeyleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p : 0.67). Elde edilen verilere göre taurin düzeyleri 207 depresif ve 277 sağlıklı bireyde incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 183.60, I^2 : %56). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum taurin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.82) (Şekil 3.1.5.1.).

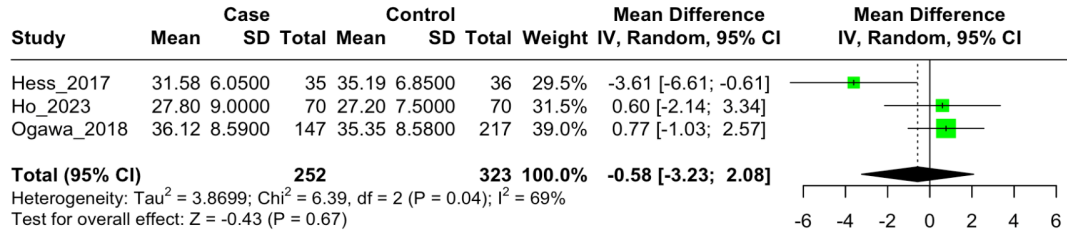
a) Homosistein



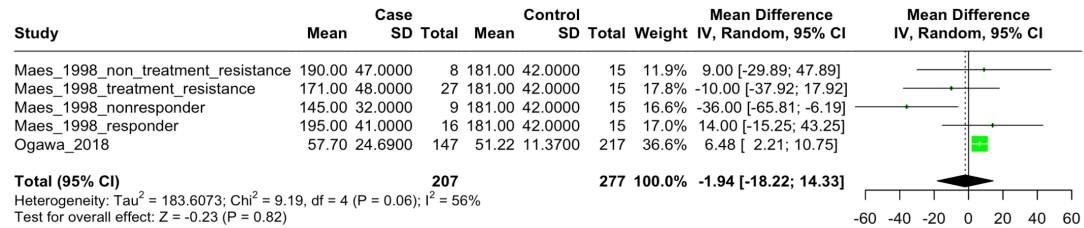
b) Ornitin



c) Sitrülin



d) Taurin

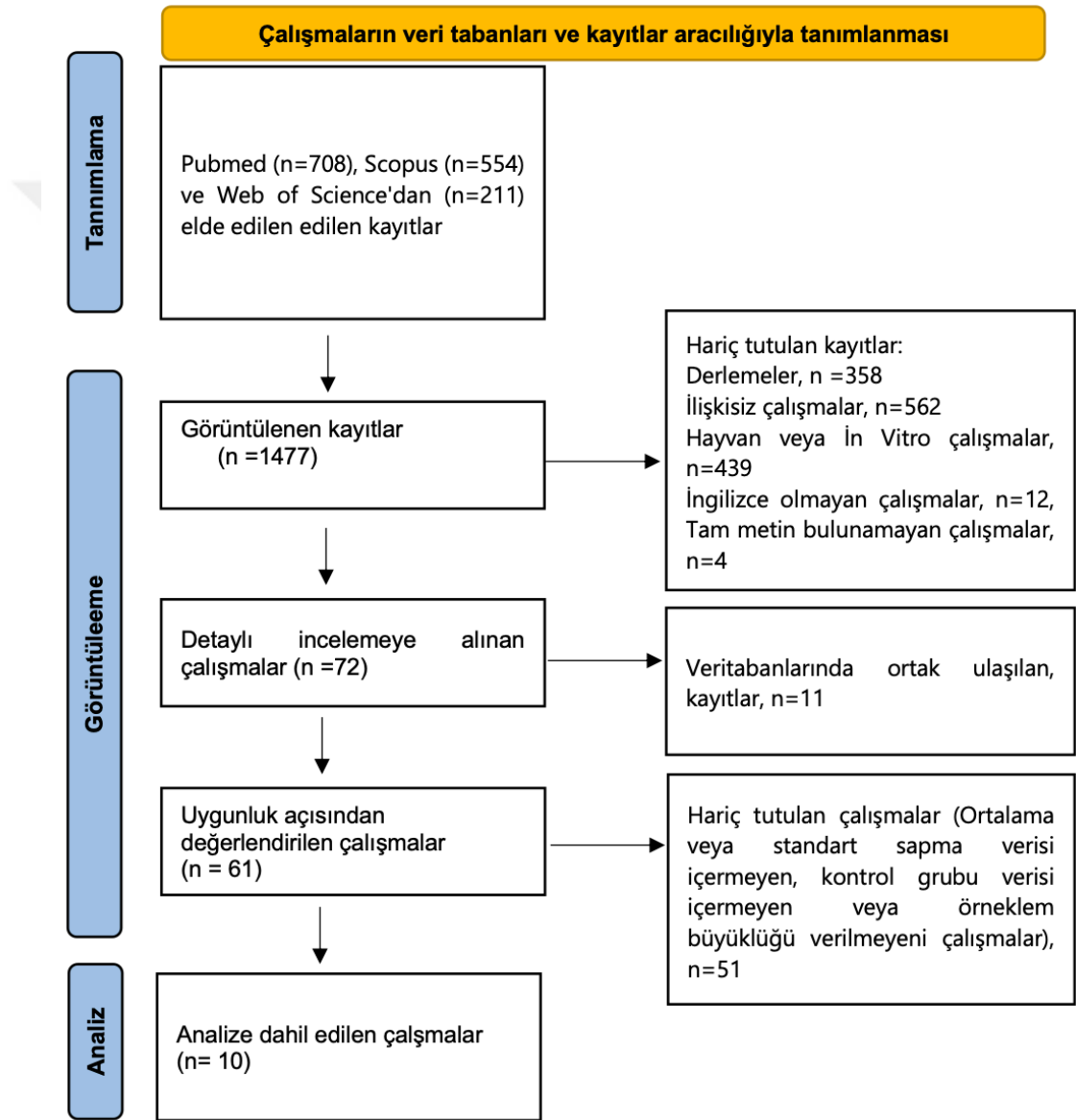


Şekil 3.1.5.1. Depresif bozukluk ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.

a) Homosistein amino asidi rastgele etki modeli, b) Ornitin amino asidi rastgele etki modeli. c) Sitrülin amino asidi rastgele etki modeli. d) Taurin amino asidi rastgele etki modeli.

3.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Amino Asit Profili

DEHB hastalarında serum amino asit profilinin değerlendirilmesi için gerçekleştirilen meta-analiz için Pubmed (n=708), Scopus (n=554) ve Web of Science (n=211) veritabanlarından elde edilen kayıtlar ile toplamda 1477 çalışma incelenmiş ve dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 10 çalışma meta-analize dahil edilmiştir (Şekil 3.2.1). Çalışmaların karakteristik özellikleri Çizelge 3.2.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2.1. DEHB hastalığında serum amino asit profili meta-analizi için sistematik araştırma akışı.

Çizelge 3.2.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.

P (Patients)	I (Intervention)	C (Comparison)	O (Outcome)
Hastalar	Uygulama, müdahale veya maruziyet (tedavi, teşhis, gözlemler)	Karşılaştırma, Değerlendirme	Bulgular
Çalışmaya dahil edilen katılımcılar DEHB hastaları ve kontrol grubu sağlıklı bireyler olmalıdır. DEHB ve kontrol grubu serum amino asit verilerini (ortalama, sd) içeren tüm makaleler meta-analize dahil edilmiştir. Makale içinde DEHB tanısından bahsedilmeli ve çalışmalara dahil edilen hastalar uluslararası kabul görmüş tanı kriterlerine sahip olmalıdır.	DEHB’li bireylerin serum amino asit düzeylerini içeren, amino asit düzeyini etkileyebilecek herhangi bir spesifik girişim (diyet tedavileri, takviye kullanımı vb.) yapılmayan her bir çalışma dahil edilmiştir. Bununla birlikte özel bir uygulama yapılmış olması durumunda, serum amino asit durumunun başlangıç seviyesini veren müdahale çalışmaları da dahil edildi.	Karşılaştırma verileri her çalışmanın kontrol gruplarından alınmıştır. Bu kontrol grupları, DEHB veya diğer nörolojik hastalıklar açısından sağlıklı kişiler olmalıdır.	Serum amino asit seviyeleri meta-analizin ana hedefidir. Serum amino asit düzeyleri, elde edildikleri örneklemin büyüklüğü ile birlikte, ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiş olmalıdır.

Çizelge 3.2.2. DEHB hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.

Yazar, Yıl	Tanı Kriterleri	Amino Asit Ölçüm Yöntemi	DEHB Grubu Örneklem Sayısı	Kontrol Grubu Örneklem Sayısı	DEHB Grubu Yaş Ortalama	DEHB Grubu Yaş Standart Sapma	Kontrol Grubu Yaş Ortalama	Kontrol Grubu Yaş Standart Sapma
Aarsland 2015 (Aarsland vd., 2015)	DMS-IV, ICD-10	LC-MS	133	131	28	6.5	22,5	0.8
Baker, 1991 (Baker vd., 1991)	DSM - III	Gaz Kromatografisi	26	18	9,6	2.4	10,8	3.8
Bornstein, 1990 (Bornstein vd., 1990)	DSM - III	Gaz Kromatografisi	28	20	9,6	2.4	10,8	3.8
Bergwerff, 2016 (Bergwerff vd., 2016)	DSM - IV	Gaz Kromatografisi	83	72	9,7	1.6	9,93	1.74
Evangelisti, 2017 (Evangelisti vd., 2017)	DSM -5	LC-MS	102	62	9,3	2.7	9,6	1.74

Hoshino, 1985 (Hoshino vd., 1985)	DSM - III	Belirtilmemiş, yanlışlık riski.	10	12	10	7.4	10,5	5.51
Kilany, 2022 (Kilany vd., 2022)	DSM-5	İmmünoassay	31	54	8,5	1.8	8,5	1.6
Oades, 2010 (Oades vd., 2010)	DSM - IV (Grup A)	AccQ Tag HPLC	20	19	8,94	1.4	11	1.5
	DSM - IV (Grup b)		14	19	12,6	2.1	11	1.5
Saglam, 2021 (Sağlam vd., 2021)	DSM -5 (Grup A)	LC-MS	46	50	10,93	2.4	11,34	2.7
	DSM -5 (Grup B)		43	50	10,79	2.57	11,34	2.7

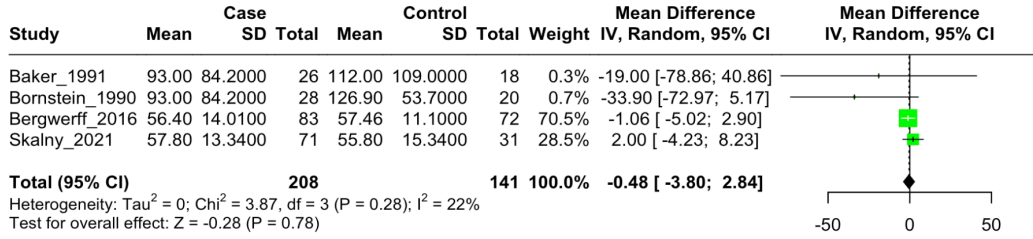
	DSM -5 (Grup C)		33	50	11,70	2.51	11,34	2.7
Skalny, 2021 (Skalny vd., 2021)	ICD-10	HPLC	71	31	8,4	2.6	8	2.9

3.2.1. Polar Olmayan Amino Asitler

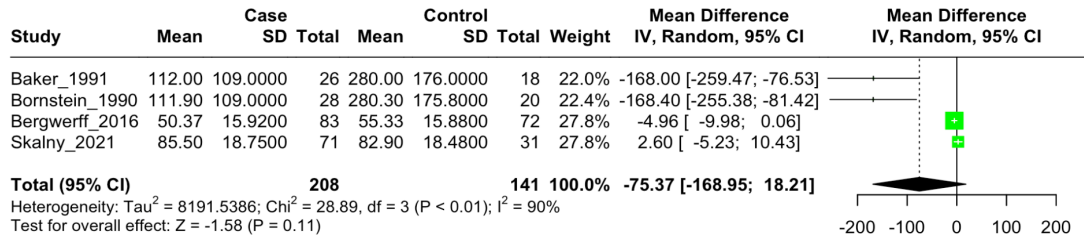
3.2.1.1.Aromatik Amino Asitler

Aromatik amino asitlerin analizine göre fenilalanin düzeyleri 208 hasta ve 141 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 0, I^2 : %22). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum fenilalanin düzeylerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır (p: 0.78). Tirozin düzeyleri için 208 DEHB ve 141 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 8191.53, I^2 : %90) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p: 0.11). Triptofan düzeyleri için ise toplamda 583 DEHB olan birey ve 516 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 13.90, I^2 : %71) ve gerçekleştirilen rastgele etki modelinde gruplararası anlamlı fark görülmemiştir (p:0.17) (Şekil 3.2.1.1.).

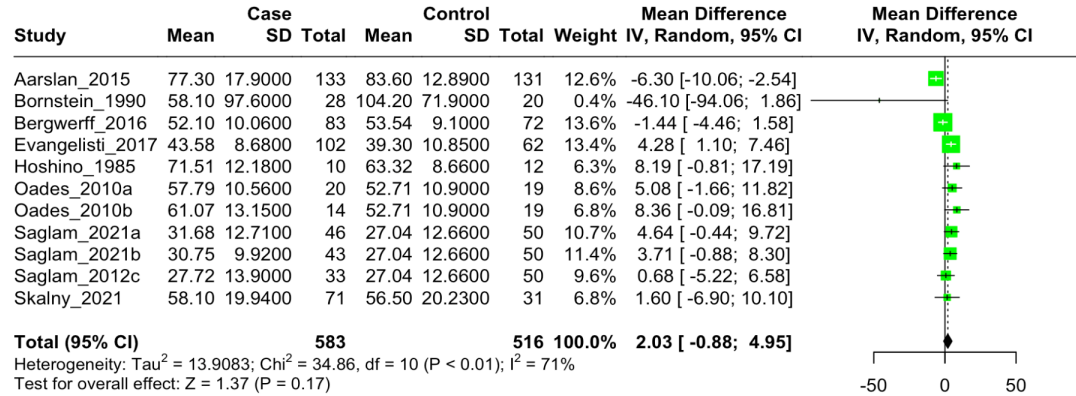
a) Fenilalanin



b) Tirozin



c) Triptofan



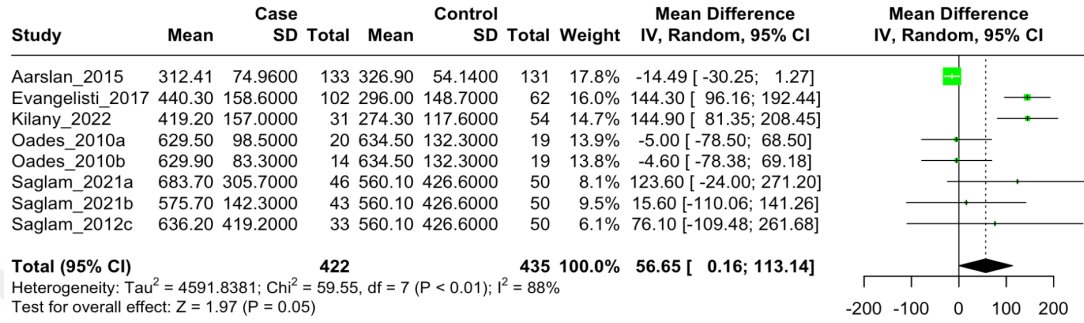
Şekil 3.2.1.1. DEHB ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.

a) Fenilalanin amino asidi rastgele etki modeli, b) Tirozin amino asidi rastgele etki modeli, c) Triptofan amino asidi rastgele etki modeli.

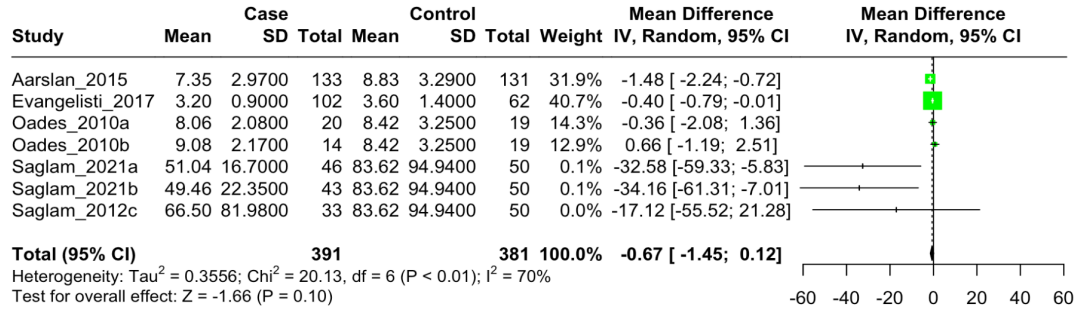
DEHB ile ilişkili meta-analiz incelemelerine dahil edilen makalelerin bir çoğunda triptofan metabolizmasında önemli rol oynayan kinurenin yolağına ait kinurenin, kinurenik asit ve 3-hidroksi antranilik asit (3HAA) gibi metabolitlerin de incelendiği görülmüş ve meta-analize dahil edilmiştir. Kinurenin düzeyi 422 DEHB ve 435 sağlıklı bireyden elde edilen veriler ile incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite görülmüştür (τ^2 : 4591.83, I^2 : %88). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum kinurenin düzeylerinin DEHB grubunda kontrole göre artma eğiliminde olduğu görülmüştür (p : 0.05, Ortalama fark: 56.65). Kinurenik asit düzeyleri için 391 DEHB ve 381 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 0.35, I^2 : %70) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p : 0.10). 3-HAA düzeyleri için ise toplamda

557 DEHB olan birey ve 343 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 1.04, I^2 : %73) ve gerçekleştirilen rastgele etki modelinde gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir (p : 0.54) (Şekil 3.2.1.2.).

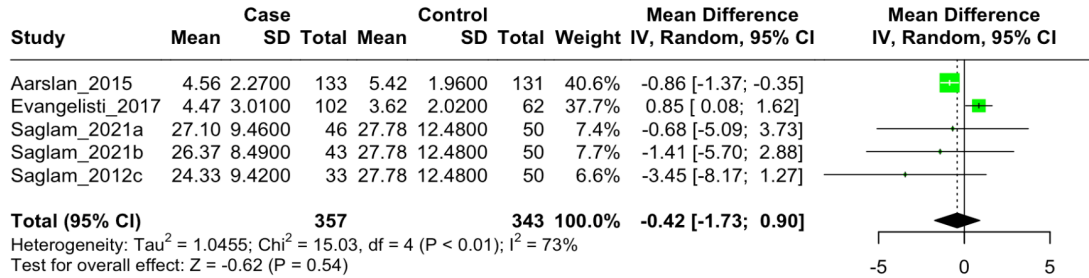
a) Kinurenin



b) Kinurenik Asit



c) 3HAA

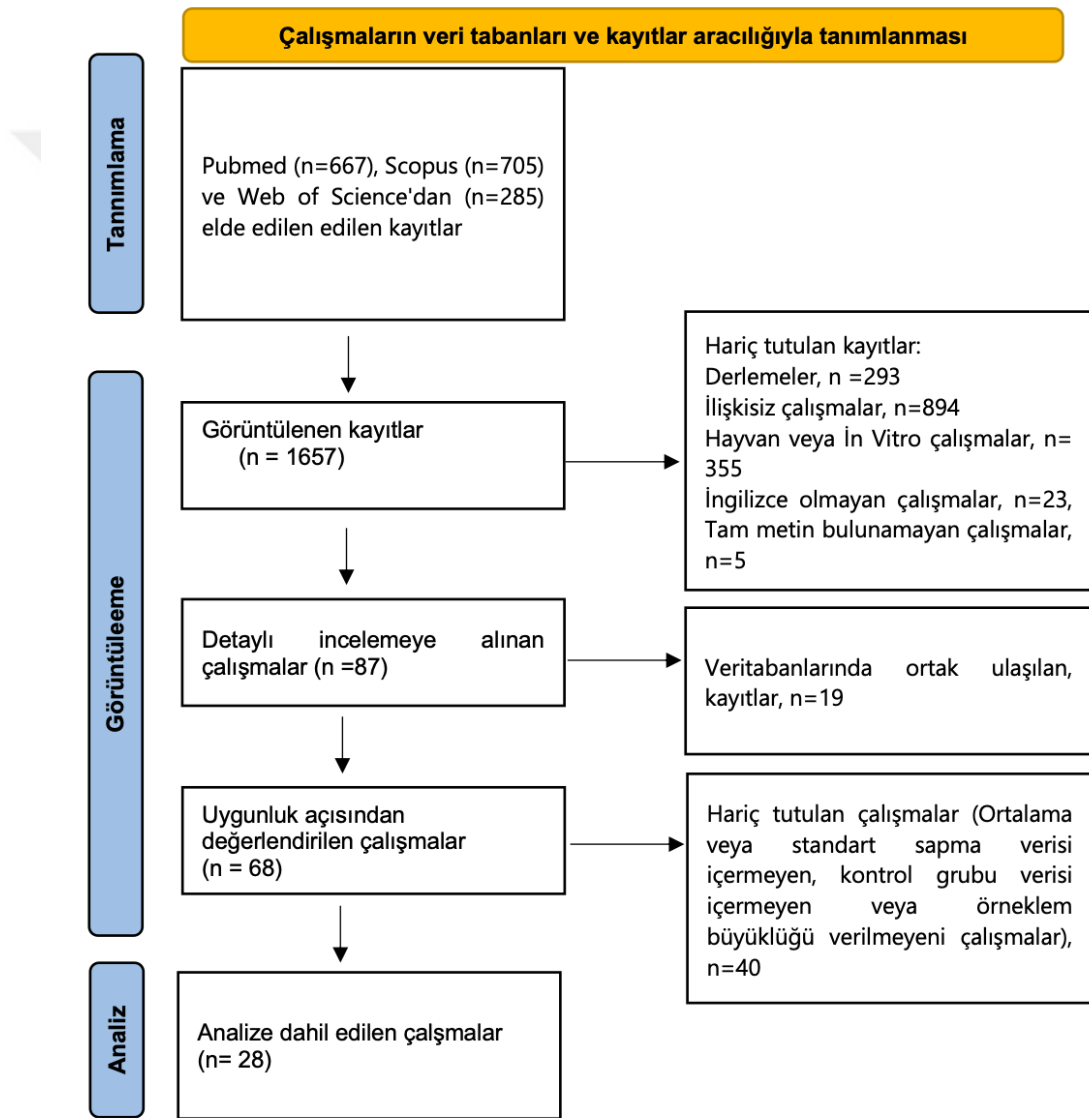


Şekil 3.2.1.2. DEHB ve kontrol grubu bireylerin serumlarında kinurenin yolağı metabolit düzeyleri.

b) Kinurenin rastgele etki modeli, b) Kinurenik asit rastgele etki modeli, c) 3HAA rastgele etki modeli.

3.3. Otizm Spektrum Bozukluğunda Amino Asit Profili

OSB hastalarında serum amino asit profilinin değerlendirilmesi için gerçekleştirilen meta-analiz için Pubmed (n=667), Scopus (n=705) ve Web of Science (n=285) veritabanlarından elde edilen kayıtlar ile toplamda 1657 çalışma incelenmiş ve dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 28 çalışma meta-analize dahil edilmiştir (Şekil 3.3.1). Çalışmaların karakteristik özellikleri Çizelge 3.3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.3.1. OSB hastalığında serum amino asit profili meta-analizi için sistematik araştırma akışı.

Çizelge 3.3.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.

P (Patients)	I (Intervention)	C (Comparison)	O (Outcome)
Hastalar	Uygulama, müdahale veya maruziyet (tedavi, teşhis, gözlemler)	Karşılaştırma, Değerlendirme	Bulgular
Çalışmaya dahil edilen katılımcılar OSB hastaları ve kontrol grubu sağlıklı bireyler olmalıdır. OSB ve kontrol grubu serum amino asit verilerini (ortalama, sd) içeren tüm makaleler meta-analize dahil edilmiştir. Makale içinde OSB tanısından bahsedilmeli ve çalışmalara dahil edilen hastalar uluslararası kabul görmüş tanı kriterlerine sahip olmalıdır.	OSB’li bireylerin serum amino asit düzeylerini içeren, amino asit düzeyini etkileyebilecek herhangi bir spesifik girişim (diyet tedavileri, takviye kullanımı vb.) yapılmayan her bir çalışma dahil edilmiştir. Bununla birlikte özel bir uygulama yapılmış olması durumunda, serum amino asit durumunun başlangıç seviyesini veren müdahale çalışmaları da dahil edildi.	Karşılaştırma verileri her çalışmanın kontrol gruplarından alınmıştır. Bu kontrol grupları, OSB veya diğer nörolojik hastalıklar açısından sağlıklı kişiler olmalıdır.	Serum amino asit seviyeleri meta-analizin ana hedefidir. Serum amino asit düzeyleri, elde edildikleri örneklemin büyüklüğü ile birlikte, ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiş olmalıdır.

Çizelge 3.3.2. OSB hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.

Yazar , Yıl	Tanı Kriteri	Amino asit düzeyi ölçümü	OSB grubu örneklem sayısı	Kontrol grubu örneklem sayısı	OSB grubu yaş ortalam a	OSB grubu yaş standart sapma	Kontrol grubu yaş ortalama	Kontrol grubu yaş standart sapma
Adams, 2011 (Adams vd., 2011)	Yaygın Gelişim Bozukluğu Davranış Envanteri (PDD-BI), Otizm Tedavisi Değerlendirme Kontrol Listesi (ATEC) ve Otizm Şiddeti Ölçeği (SAS).	HPLC	55	44	10	3.1	11	3.1
Al-Otaish, 2018 (Al-Otaish vd., 2018)	Gelişimsel Tanısal Boyutsal Görüşme (3Di), Otizm Tanısal Gözlem Programı ve Otizm Tanısal Görüşme-Revize	ELISA	40	38	6.8	5.2	8	3.2
Anastasescu, 2023 (Anastasescu vd., 2023)	DSM-5,	LC-MS/MS	45	30	Belitilme miş, yanlılık riski	Belitilmem iş, yanlılık riski	Belitilmem iş, yanlılık riski	Belitilm emiş, yanlılık riski

Arnold, 2003 (Arnold vd., 2003)	DSM-4	Beckman 6300 amino asit analiz cihazı	24	24	Belitilmemiş, yanlılık riski	Belitilmemiş, yanlılık riski	Belitilmemiş, yanlılık riski	Belitilmemiş, yanlılık riski
Bala, 2016 (Bala vd., 2016)	DSM-4	Aracus amino asit analiz cihazı	42	21	8.38	5.35	9.8	4.25
Bilgic, 2022 (Bilgic vd., 2022)	DSM-5	HPLC	68	44	2.95	0.8	3.04	0.98
Bryn, 2017 (Bryn vd., 2018)	Otizm Tanı Görüşmesi-Revize, Otizm Tanı Gözlem Programı ve ICD-10	HPLC	30	30	11.2	2.02	10.9	2.15
Bugajska, 2017 (Bugajska vd., 2017)	Belirtilmemiş, yanlılık riski.	HPLC	27	13	4.37	2.19	5	2.74
Cai, 2016 (Cai vd., 2016)	DSM-4	LC-MS	51	51	3.69	1.24	3.69	1.24
Carpita, 2022	Ruminatif Tepki Ölçeği, İş ve Sosyal Uyum Ölçeği	ELISA	24	24	27.75	6.97	33.29	8.05

(Carpita vd., 2023)								
Dhossche, 2022 (Dhossche vd., 2002)	DSM-4	GC-MS	9	9	Belitilme miş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilm emiş, yanlışlık riski
El-Ansary, 2014 (El-Ansary ve Al-Ayadhi 2014)	Otizm Tanı Görüşmesi-Revize ve Otizm Tanı Gözlem Programı ve 3DI	ELISA, HPLC	19	20	Belitilme miş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilm emiş, yanlışlık riski
Erden, 2022 (Erden vd., 2022)	School-Age Children- Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), DSM-5.	ELISA	36	33	51.67	23.63	57.94	19.26
D'eufemia, 1995 (D'eufemia vd., 1995)	DSM-III	HPLC	40	46	Belitilme miş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilm emiş, yanlışlık riski
Hoshino, 1984 (Hoshino vd., 1984)	Açık değil, yanlışlık riski.	Açık değil, yanlışlık riski.	37	28	Belitilme miş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilmem iş, yanlışlık riski	Belitilm emiş, yanlışlık riski

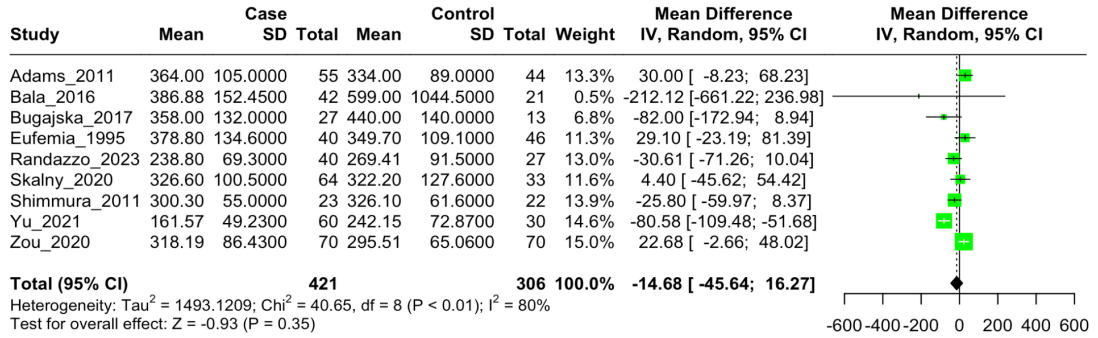
Kuwabara, 2013 (Kuwabara vd., 2013)	DSM-4	Açık değil, yanlışlık riski.	10	10	32.2	7	32.9	3.6
Li, 2024 (Li vd., 2024)	DSM-5	ELISA	50	50	4.25	0.31	4.19	0.45
Meguid, 2023 (Meguid vd., 2023)	DSM-5	Açık değil, yanlışlık riski.	30	30	5	4	4.5	3
	DSM-5 (nöbet)		30	30	5	4	4.5	3
Naushad, 2013 (Naushad vd., 2013)	DSM-4	HPLC	138	138	4.4	1.7	4.4	1.6
Ormstad, 2018 (Ormstad vd., 2018)	ICD-10	HPLC	65	30	11.2	2.02	10.9	2.1
Paşca, 2006 (Paşca vd., 2006)	DSM-4	HPLC	12	9	8.29	2.76	8.33	1.82
Randazzo, 2023	DSM-5	Elektrosprey İyonizasyon-	40	27	6.98	4.03	5.96	4.22

(Randazzo vd., 2023)		Tandem Kütle Spektrometresi (ESI- MS/MS).						
Skalny, 2020 (Skalny vd., 2020)	ICD-10	HPLC	64	33	5.9	3.2	6.3	3.8
Shimmura, 2011 (Shimmura vd., 2011)	DSM-4	HPLC	23	22	13.5	2.5	12.2	2.4
Yildirim, 2023 (Yildirim vd., 2023)	DSM-5	ELISA	43	42	42.4	20.5	48.1	15.8
Yu, 2021 (Yu vd., 2021)	DSM-4	MS/MS	60	30	42.86	11.03	39.32	12.88
Zou, 2020 (Zou vd., 2020)	DSM-5	LC-MS/MS	70	70	5.44	1.36	5.12	0.79

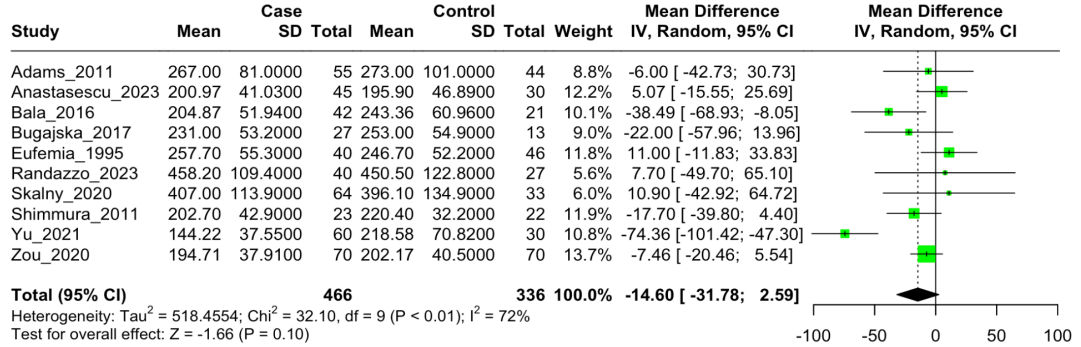
3.3.1. Polar Olmayan Amino Asitler

Gerçekleştirilen metaanalizde, 421 OSB'ye sahip birey ve 306 sağlıklı bireyden elde edilen serum alanin düzeyi verilerine göre gruplar arası heterojenite gözlenmiş (τ^2 : 1493.12, I^2 : %80) ve rastgele etki modeli ile değerlendirilen alanin seviyeleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p : 0.35). 486 OSB'li ve 336 sağlıklı bireylerden elde edilen glisin verilerine göre heterojenite yüksek bulunmuş (τ^2 : 518.45, I^2 : %72) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p : 0.10). Metiyonin düzeyleri ise 628 OSB'li birey ve 498 sağlıklı bireyden elde edilen veriler ile incelenmiştir. Gruplar arası heterojenite yüksek bulunmuştur (τ^2 : 10.23, I^2 : %85) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre metiyonin düzeyi gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p : 0.53). Prolin seviyeleri için 466 OSB'li ve 336 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre gruplar arası heterojenite bulunmuş (τ^2 : 5.89, I^2 : %51) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p : 0.80). (Şekil 3.3.1.1).

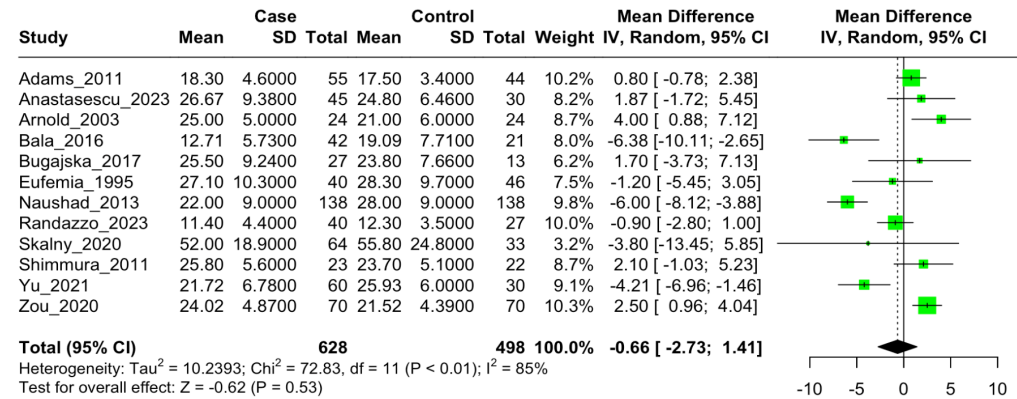
a) Alanin



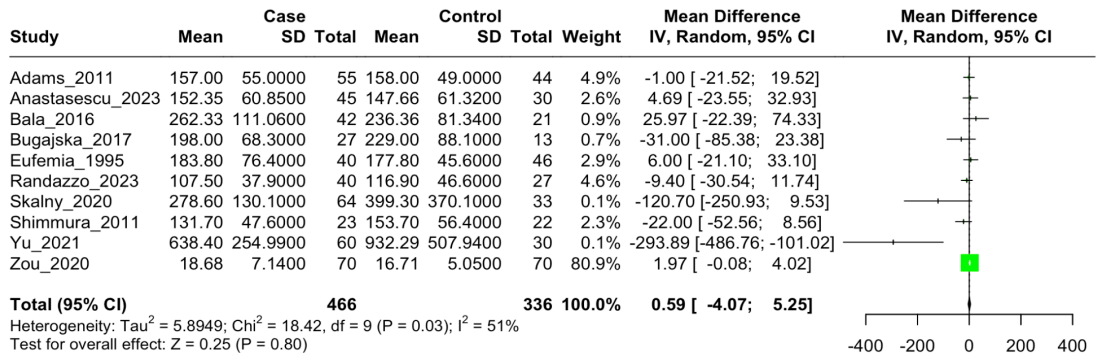
b) Glisin



c. Metiyonin



d. Prolin



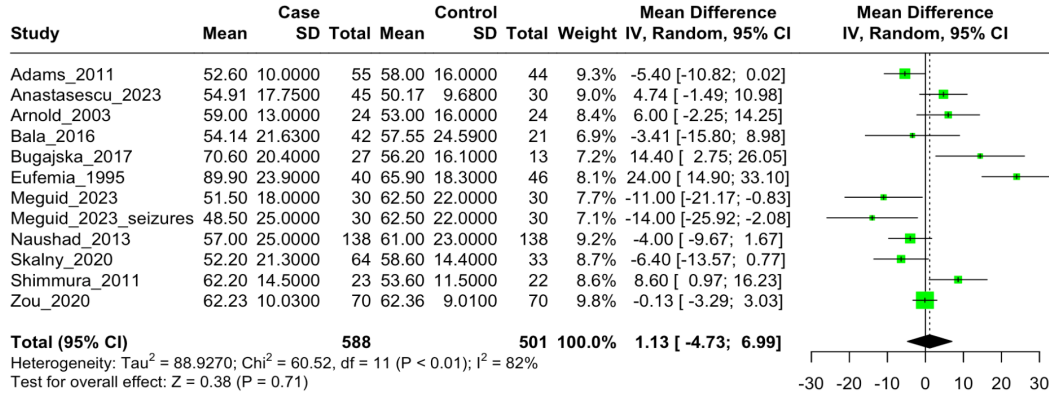
Şekil 3.3.1.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.

a) Alanin amino asiti rastgele etki modeli, b) Glisin amino asiti rastgele etki modeli, c) Metiyonin amino asiti rastgele etki modeli. d) Prolin amino asidi rastgele etki modeli.

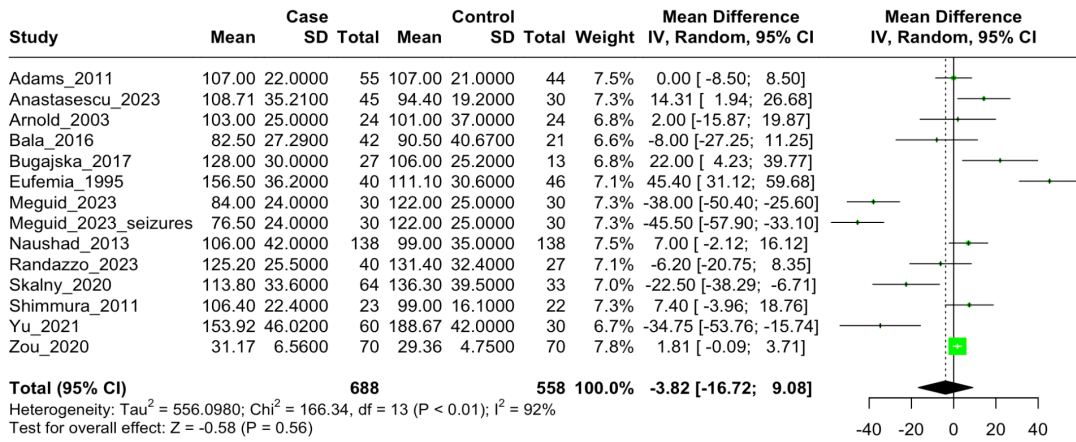
3.3.1.1.Dallı Zincirli Amino Asitler

Elde edilen sonuçlara göre toplamda 588 OSB'ye sahip birey ve 501 sağlıklı bireyin dallı zincirli amino asit seviyeleri incelenmiştir. Serum izolösin asit düzeyi gruplar arası heterojenite görülmüş (τ^2 : 88.92, I^2 : %82) ve rastgele etki modeli ile değerlendirilerek anlamlı farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (p : 0.71). Lösin düzeyleri için 688 OSB'li hasta ve 558 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre heterojenite benzer şekilde yüksek bulunmuş (τ^2 : 556.09, I^2 : %92) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre lösin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.56). Yine aynı bireylerden elde edilen valin düzeyleri için ise gruplar arası heterojenite yüksek bulunmuş (τ^2 : 964.72, I^2 : %89) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre valin düzeyi gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p : 0.81)(Şekil 3.3.1.2.).

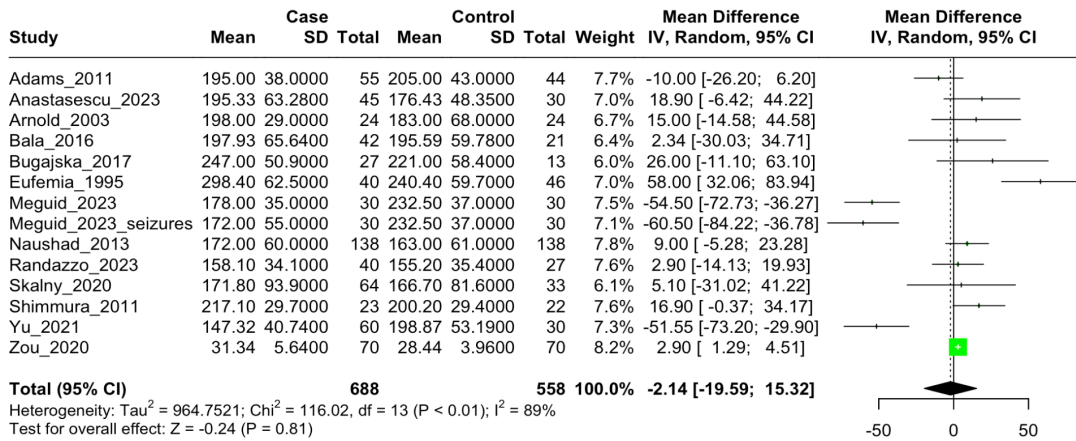
a. İzolösin



b. Lösin



c. Valin



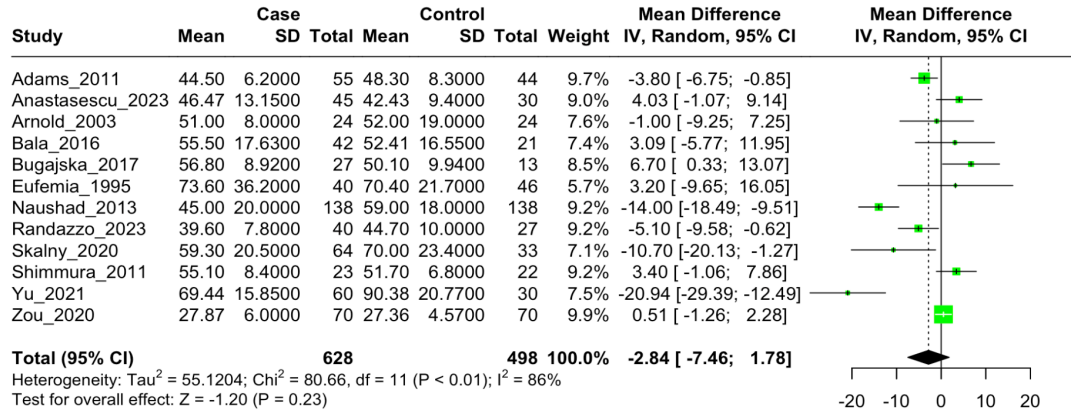
Şekil 3.3.1.2. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum dalı zincirli amino asit düzeyleri.

a) İzolösin amino asiti sabit etki modeli, b) Lösin amino asiti sabit etki modeli, c) Valin amino asiti rastgele etki modeli.

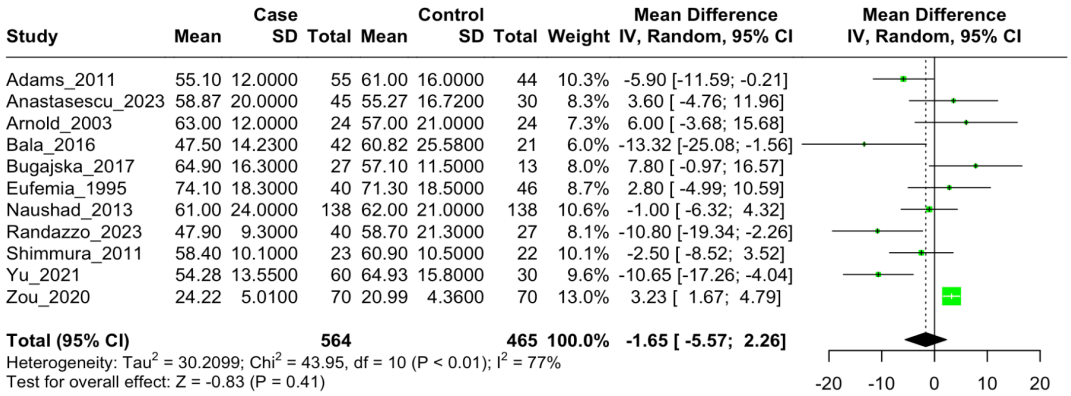
3.3.1.2. Aromatik Amino Asitler

Aromatik amino asitlerin analizine göre fenilalanin düzeyleri 628 OSB’li birey ve 498 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 55.12, I^2 : %86). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum fenilalanin düzeylerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır (p : 0.23). Tirozin düzeyleri için 564 OSB’li ve 465 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 30.20, I^2 : %77) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p : 0.41). Triptofan düzeyleri için ise toplamda 767 OSB’ye sahip birey ve 597 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 72.77, I^2 : %91) ve gerçekleştirilen rastgele etki modelinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (p :0.23)(Şekil 3.3.1.3.).

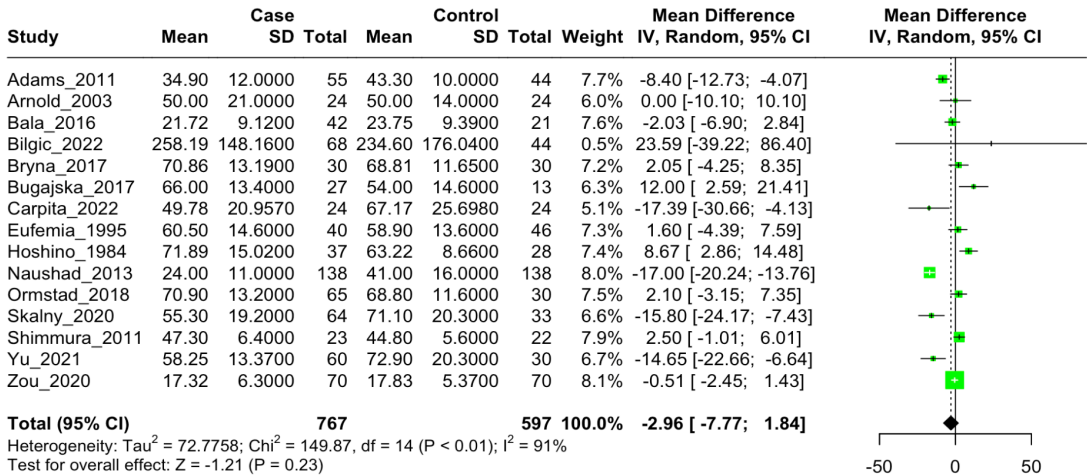
a) Fenilalanin



b) Tirozin



c) Triptofan



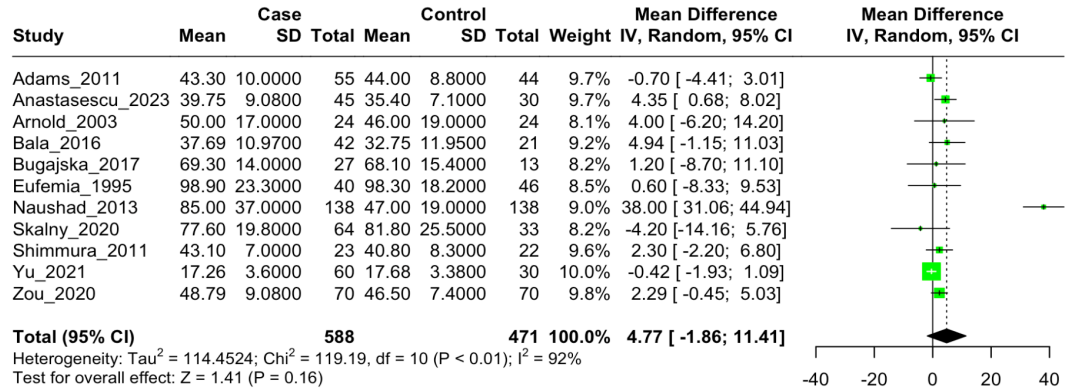
Şekil 3.3.1.3. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.

a) Fenilalanin amino asidi rastgele etki modeli, b) Tirozin amino asidi rastgele etki modeli, c) Triptofan amino asidi rastgele etki modeli.

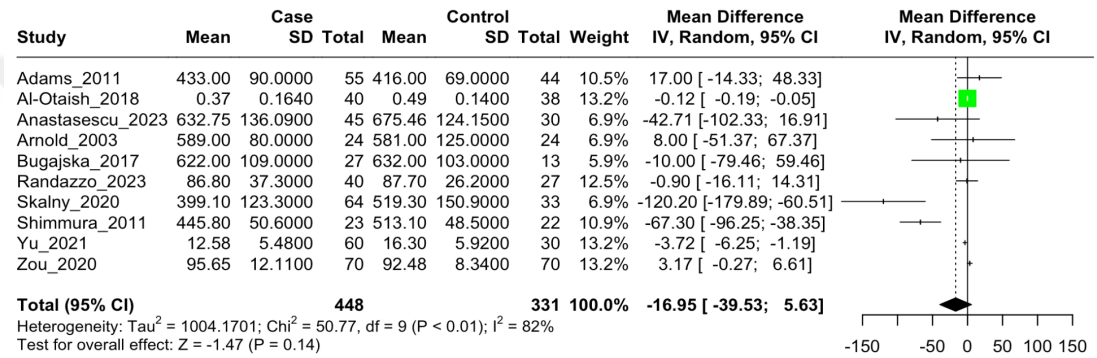
3.3.2. Polar Amino Asitler

Kümülatif metaanaliz verilerine göre toplamda 588 OSB'li sahip birey ve 401 sağlıklı bireyin serum asparajin düzeyi incelenmiştir. Gruplar arası yüksek heterojenite saptanmış (τ^2 : 114.45, I^2 : %92) ve rastgele etki modeli ile değerlendirilerek serum asparajin düzeylerinin gruplar arası farklılık göstermediği saptanmıştır (p :0.16). Glutamin serum seviyelerinin analizinde 248 hasta ve 331 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre heterojenite saptanmamış (τ^2 : 1004.17, I^2 : %82) ve sabit etki modeli değerlendirmelerine göre glutamin düzeylerinin gruplar arası farklılık göstermediği bulunmuştur (p :0.14). Serin düzeyleri için 426 OSB ve 309 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 164.06, I^2 : %73) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p : 0.76). Sistein düzeyleri ise 335 OSB ve 263 sağlıklı birey arasında değerlendirilmiş ve ve çalışmalar arası yüksek heterojenite bulunmuştur (τ^2 : 63.42, I^2 : %97). Rastgele etki modeli ile metaanalizi gerçekleştirilen serum sistein düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.38). Treonin düzeyleri için ise 450 OSB ve 333 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 175.41, I^2 : %76) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre treonin düzeyleri için anlamlı fark gözlenmemiştir(p :0.46) (Şekil 3.3.2.1.).

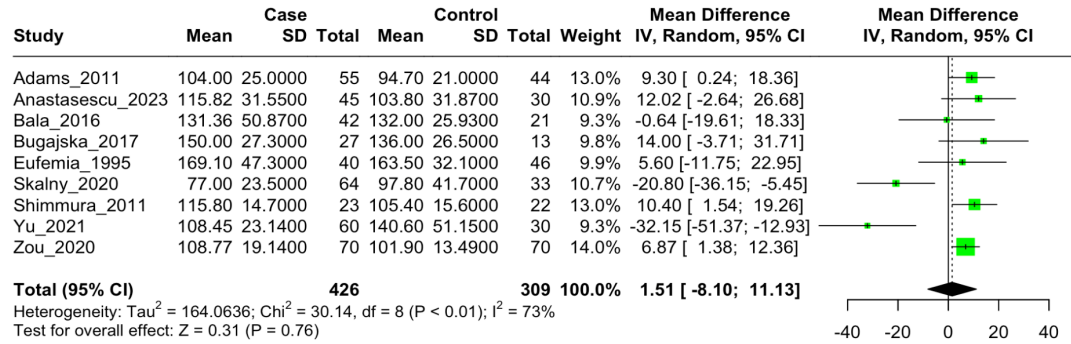
a. Asparajin



b. Glutamin



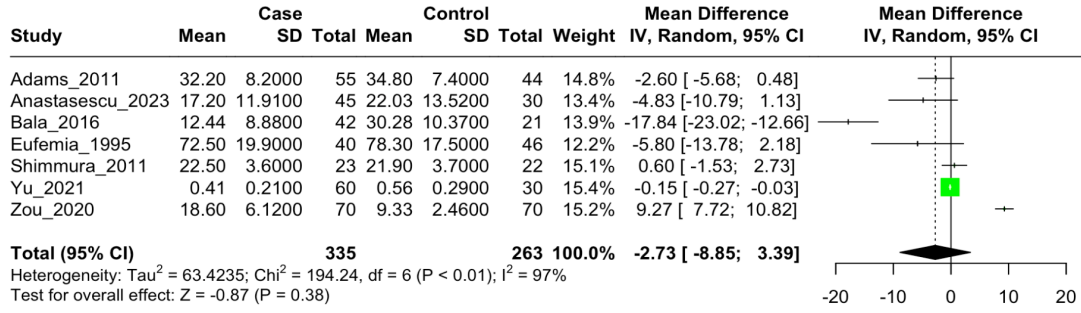
c. Serin



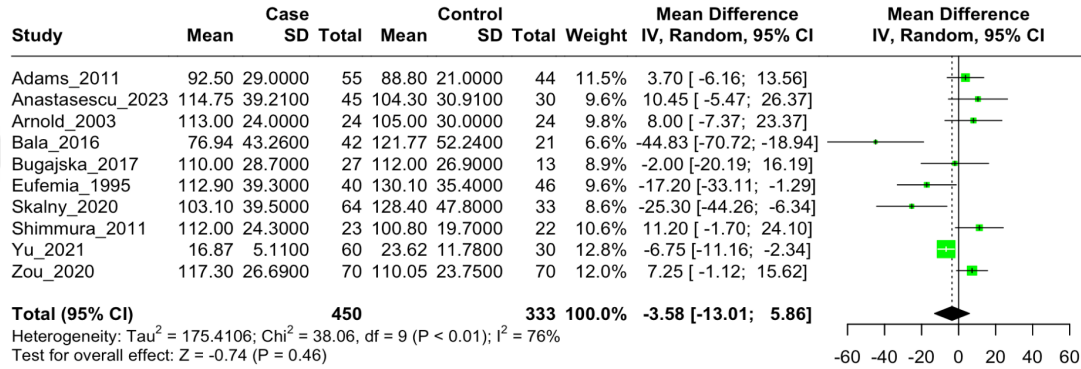
Şekil 3.3.2.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.

a)Asparajin amino asidi rastgele etki modeli, b) Glutamin amino asidi rastgele etki modeli, c) Serin amino asidi rastgele etki modeli.

a. Sistein



b. Treonin



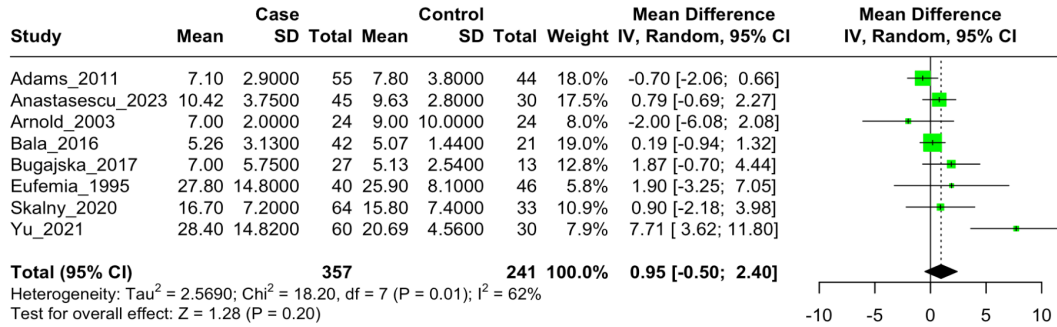
Şekil 3.3.2.2. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.

a) Sistein amino asidi rastgele etki modeli b) Treonin amino asidi rastgele etki modeli.

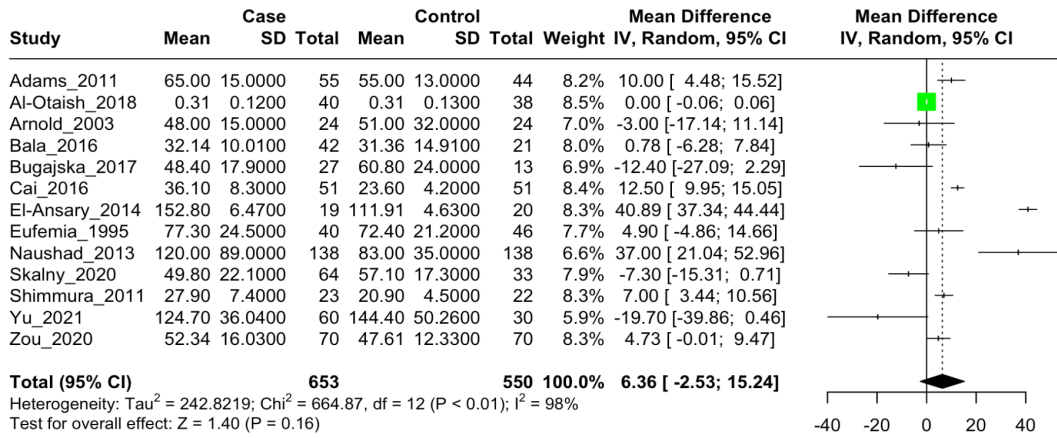
3.3.3. Asidik Amino Asitler

Asidik amino asitlerin analizine göre aspartat düzeyleri 357 hasta ve 241 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 2.56, I^2 : %62). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum aspartat düzeyleri OSB'li bireyler ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark göstermemiştir. (p : 0.20). Glutamat düzeyleri için 653 OSB'ye sahip birey ve 550 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmamış (τ^2 : 242.82, I^2 : %98) ve gerçekleştirilen sabit etki modeline göre glutamat düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (p : 0.16) (Şekil 3.3.3.1.).

a) Aspartat (Aspartik Asit)



b) Glutamat (Glutamik Asit)



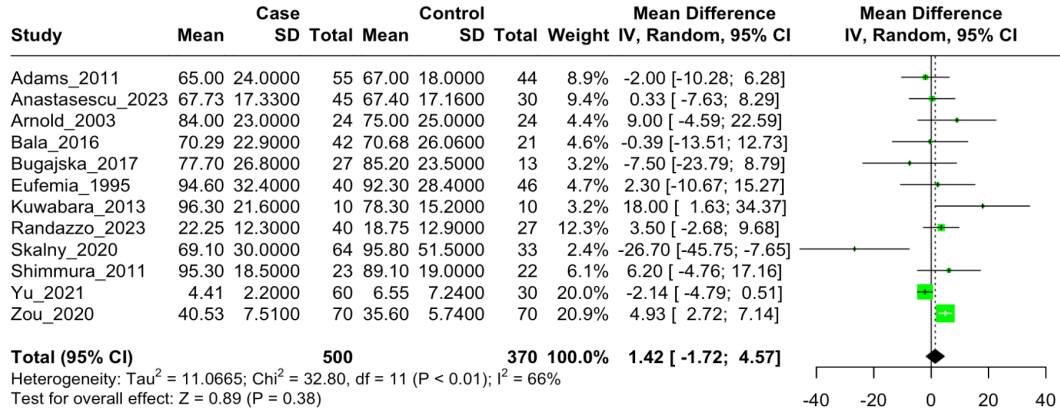
Şekil 3.3.3.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.

a) Aspartat (aspartik asit) amino asidi rastgele etki modeli, b) Glutamat (glutamik asit) amino asidi sabit etki modeli.

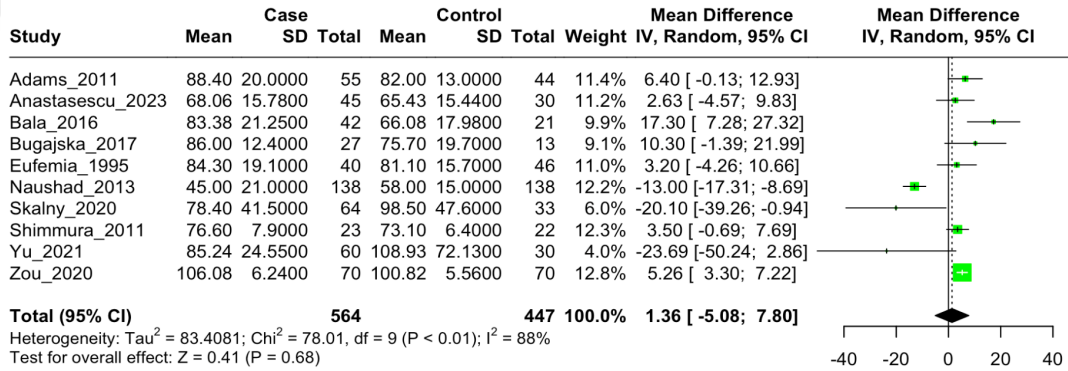
3.3.4. Bazık Amino Asitler

Bazık amino asitlerin analizine göre arjinin düzeyleri 500 OSB'li ve 370 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 11.06, I^2 : %66). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum arjinin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.38). Histidin düzeyleri için 564 OSB'ye sahip birey ve 447 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 83.40, I^2 : %88) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.68). Lizin seviyeleri için 450 OSB'li, 333 sağlıklı birey değerlendirilmiş ve çalışmalar arası heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 105.74, I^2 : %66) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.83) ((Şekil 3.3.4.1.).

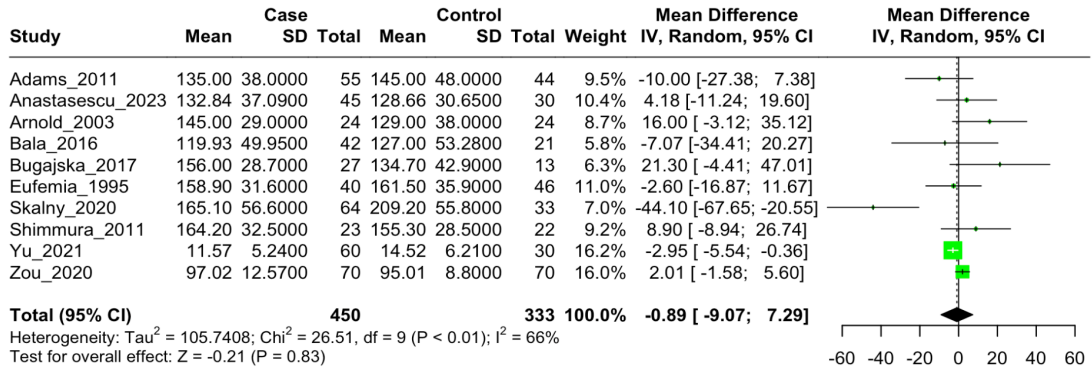
a. Arjinin



b. Histidin



c. Lizin



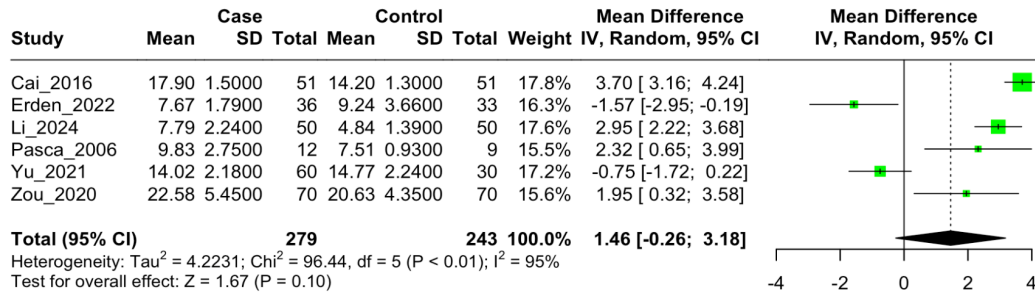
Şekil 3.3.4.1. OSB ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.

a) Arjinin amino asidi rastgele etki modeli, b) Histidin amino asidi rastgele etki modeli. c) Lizin amino asidi rastgele etki modeli.

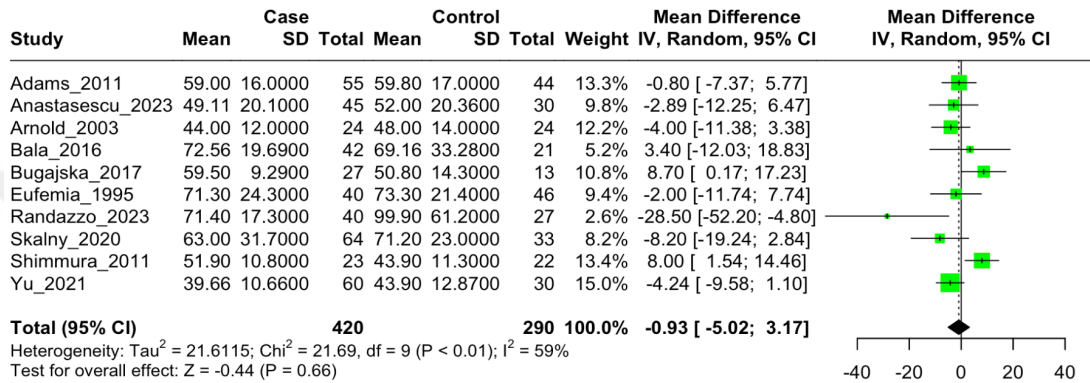
3.3.5. Diğer Amino Asitler

Çalışmalar arasında ortak olarak incelenen bazı diğer, fizyolojik açıdan önem teşkil eden amino asitlerin de metaanalizleri gerçekleştirilmiştir. OSB'nin incelendiği çalışmalarda homosistein, ornitin, sitrulin ve taurin düzeylerinin de sıklıkla ölçüldüğü görülmüştür. Elde edilen kümülatif verilere göre homosistein düzeyleri 279 OBS'li ve 243 sağlıklı bireyde incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 4.22, I^2 : %95). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum homosistein düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.10). Ornitin düzeyleri için 420 OBS'ye sahip birey ve 290 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 21.61, I^2 : %59) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre ornitin düzeyleri gruplar arası fark göstermemiştir (p : 0.10). Sitrülin düzeyleri 420 OBS'li birey ve 290 sağlıklı bireyde incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 2.93, I^2 : %50) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre sitrülin düzeyleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p : 0.87). Elde edilen verilere göre taurin düzeyleri 320 OBS'li birey ve 233 sağlıklı bireyde incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 121.07, I^2 : %81). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum taurin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.87) (Şekil 3.1.6.1.).

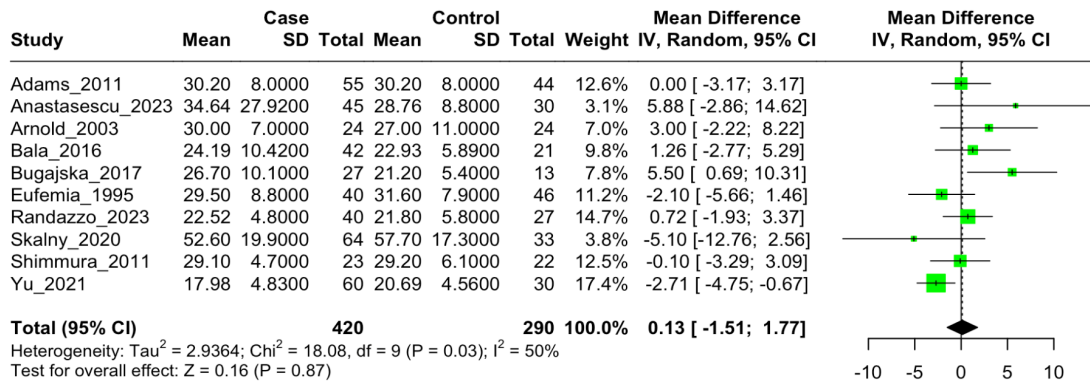
a. Homosistein



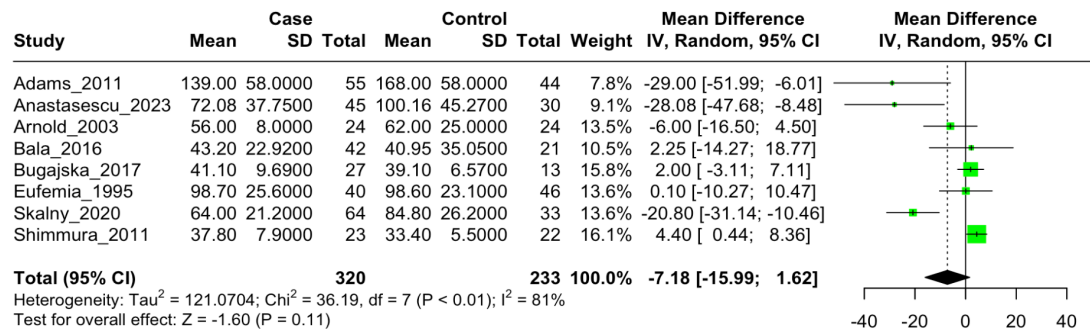
b. Ornitin



c. Sitrülin



d. Taurin

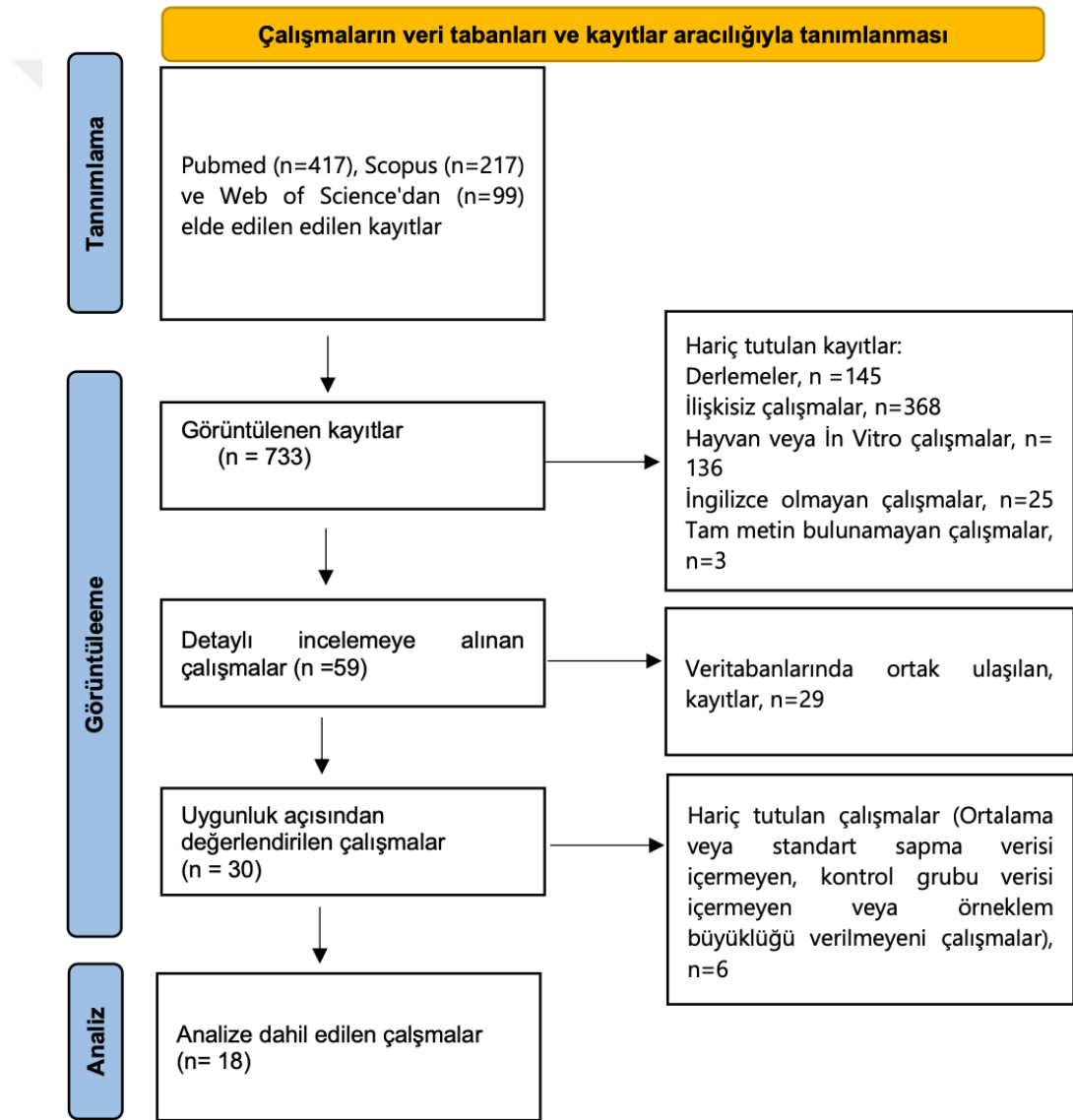


Şekil 3.3.5.1. OSB ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.

a) Homosistein amino asidi rastgele etki modeli, b) Ornitin amino asidi rastgele etki modeli. c) Sitrülin amino asidi rastgele etki modeli. d) Taurin amino asidi rastgele etki modeli.

3.4. Parkinson Hastalığında Amino Asit Profili

Parkinson hastalığında serum amino asit profilinin değerlendirilmesi için gerçekleştirilen meta-analiz için Pubmed (n=417), Scopus (n=217) ve Web of Science (n=99) veritabanlarından elde edilen kayıtlar ile toplamda 733 çalışma incelenmiş ve dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 18 çalışma meta-analize dahil edilmiştir (Şekil 3.4.1)(Çizelge 3.5.1). Çalışmaların karakteristik özellikleri Şekil 3.4.2’de verilmiştir.



Şekil 3.4.1. Parkinson hastalığı serum amino asit profili sistematik araştırma şeması.

Çizelge 3.4.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu.

P (Patients)	I (Intervention)	C (Comparison)	O (Outcome)
Hastalar	Uygulama, müdahale veya maruziyet (tedavi, teşhis, gözlemler)	Karşılaştırma, Değerlendirme	Bulgular
Çalışmaya dahil edilen katılımcılar Parkinson hastaları ve kontrol grubu sağlıklı bireyler olmalıdır. Parkinson hastaları ve kontrol grubu serum amino asit verilerini (ortalama, sd) içeren tüm makaleler metaanalize dahil edilmiştir. Makale içinde Parkinson hastalığının tanısından bahsedilmeli ve çalışmalara dahil edilen hastalar uluslar arası kabul görmüş tanı kriterlerine sahip olmalıdır.	Parkinson hastalarının serum amino asit düzeylerini içeren, amino asit düzeyini etkileyebilecek herhangi bir spesifik girişim (diyet tedavileri, takviye kullanımı vb.) yapılmayan her bir çalışma dahil edilmiştir. Bununla birlikte özel bir uygulama yapılmış olması durumunda, serum amino asit durumunun başlangıç seviyesini veren müdahale çalışmaları da dahil edildi.	Karşılaştırma verileri her çalışmanın kontrol gruplarından alınmıştır. Bu kontrol grupları, Parkinson hastalığı veya diğer nörolojik hastalıklar açısından sağlıklı kişiler olmalıdır. Ancak diğer kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon vb.) yaşlı bireylerin doğal profili nedeniyle kabul edilmiştir.	Serum amino asit seviyeleri meta-analizin ana hedefidir. Serum amino asit düzeyleri, elde edildikleri örneklemin büyüklüğü ile birlikte, ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiş olmalıdır.

Çizelge 3.4.2. Parkinson hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.

Yazar, Yıl			Tanı kriterleri		Amino Asit Ölçüm Yöntemi		Parkinson grubu örneklem sayısı	Kontrol Grubu Örneklem sayısı	Parkinson Grubu Yaş		Kontrol Grubu Yaş	
								Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Chang vd., 2022	2022	(Chang vd., 2022)	İngiltere Hastalığı	Parkinson Derneği Bankası	Ultra performanslı sıvı kromatografi sistemi (UPLC-MS)		92	60	67,63	10,65	67,35	8,08
			kriterleri, Hoehn-Yahr aşaması, psikiyatrik semptomlar (ör., halüsinasyonlar veya sanrılar) ve demans (klinik demans derecesi ≥ 1 veya mini zihinsel durum muayenesi ≤ 24)									
Zhang vd., 2022	2022	(Zhang vd., 2022)	Birleşik Parkinson Derecelendirme	Krallık Hastalığı	LC-MS		106	114	67,9	6,5	68	6,4

Ölçeği'nin (UPDRS) ve Antiparkinson ilaçlara yanıt									
Plewa 2021 (Plewa vd., 2021)	İngiltere Hastalığı	Parkinson Derneği	HPLC	11	10	60	52	52	13
Plewa 2021 (atypical parkinsonian disorder)	Beyin kriterleri.	Bankası		8	10	63	12	52	13
Klatt 2021 (Klatt vd., 2021) (naive idiopathic Parkinson Disease)	Tanı kriterleri ve yaş bilgileri tanımlanmadı, yanlışlık riski.		LC-MS	7	93	-	-	-	-
Klatt 2021 (idiopathic Parkinson Disease)				103	93				
Calvani 2020 (Calvani vd., 2020)	Queen Square Bankası	Beyin kriterleri, dopamin tedavisine yanıt.	UPLC-MS	20	30	73,1	10,2	74,6	4,3

Picca 2019 (Picca vd., 2019)	Queen Square Beyin Bankası kriterleri, UPDRS, Hoehn ve Yahr kriterleri, ilaç tedavisine yanıt.	UPLC-MS	20	30	73,1	10,2	74,6	4,3
Çelik 2018 (Çelik vd., 2018)	Tanı kriterleri tanımlanmadı, yanlılık riski.	Analiz cihazı	35	35	6 8	11	67	12
Babu 2018 (Babu vd., 2018)	Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü ve Progresif Supranükleer Palsi Derneği (NINDS-SPSP)	NMR spektrometresi	17	7	58	45-75	54	44-70

Chang 2018 (Chang vd., 2018)	İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterleri. UPDRS, Hoehn ve Yahr kriterleri, MMSE, BDI-II, HDRS, Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-39), Nöropsikiyatrik Envanter Anketi (NPI)	LC-MS	82	82	66,77	10,26	65,32	8,62
Günaydın 2016 (Günaydın vd., 2016)	İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterleri. UPDRS, Hoehn ve Yahr kriterleri	Analiz cihazı tanımlanmadı, yanlışlık riski.	65	32	70	9	69	8

Tong 2014 (Tong vd., 2014)	İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterleri. UPDRS, Hoehn ve Yahr kriterleri, MMSE, HDRS, Parkinson Hastalığında Otonomik Semptomlar için Sonuç Ölçeği	HPLC	92	60	61,6	10,7	64,1	13
Yuan 2013 (Yuan vd., 2013)	İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterleri. UPDRS	HPLC	51	48	61,9	13,2	63,7	12

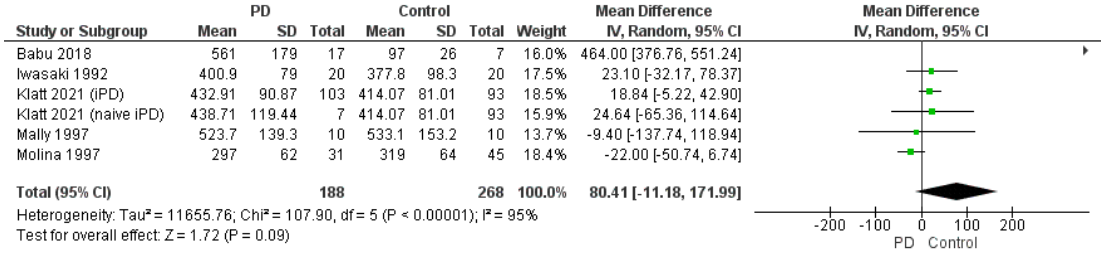
Lee 2011 (Lee vd., 2011) (levadopa)	İngiltere Hastalığı Beyin kriterleri. UPDRS	Parkinson Derneği Bankası	HPLC	28	23	67,2	6,6	66,8	4,9
Lee 2011 (Levadopa+COMT inh)				25	23	68,5	5,4	67,2	6,6
Nascimento 2011 (Nascimento 2011)	İngiltere Hastalığı Beyin kriterleri. UPDRS	Parkinson Derneği Bankası	İmmünoefelometrik kit	17	19	66,3	2	70,8	2,2

Levin 2010 (Levin vd., 2010)	İngiltere Hastalığı Beyin kriterleri.	Parkinson Derneği Bankası	Otomatik bağlama testi	ligand	30	24	66,29	7,69	63,62	11,32
Mally 1997 (Mally vd., 1997)	UPDRS ve Yahr kriterleri.	Hoehn–	HPLC		10	10	65,9	3	57	10
Molina 1997 (Molina vd., 1997)	UPDRS ve Yahr kriterleri.	Hoehn–	İyonik değişim kromatografisi		31	45	62,6	12,5	57,8	15,4
Iwasaki 1992 (Iwasaki vd., 1992)	Hoehn–Yahr kriterleri.		İyonik değişim kromatografisi		20	20	68,7	9,2	64,7	10,1

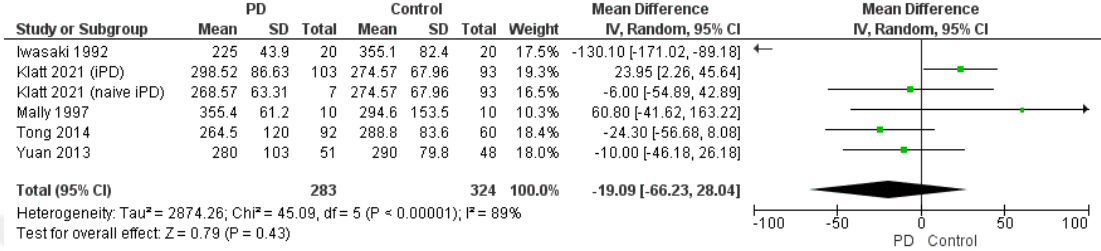
3.4.1. Polar Olmayan Amino Asitler

Gerçekleştirilen metaanalizde, 188 Parkinson hastası ve 268 sağlıklı bireyden elde edilen serum alanin düzeyi verilerine göre gruplar arası heterojenite gözlenmiş (τ^2 : 11655.76, I^2 : %95) ve rastgele etki modeli ile değerlendirilen alanin seviyeleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p: 0.09). 283 Parkinson hastası ve 324 sağlıklı bireylerden elde edilen glisin verilerine göre heterojenite yüksek bulunmuş (τ^2 : 2874.26, I^2 : %89) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p: 0.43). Metiyonin düzeyleri ise 171 Parkinson hastası birey ve 261 sağlıklı bireyden elde edilen veriler ile incelenmiştir. Gruplar arası heterojenite yüksek bulunmuştur (τ^2 : 9.76, I^2 : %85) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre metiyonin düzeyi gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p: 0.14). Prolin seviyeleri için 201 Parkinson hastası ve 311 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre gruplar arası heterojenite bulunmuş (τ^2 : 474.14, I^2 : %66) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum prolin düzeyleri Parkinson grubunda kontrole göre daha yüksek bulunmuştur (p: 0.002). (Şekil 3.4.1.1).

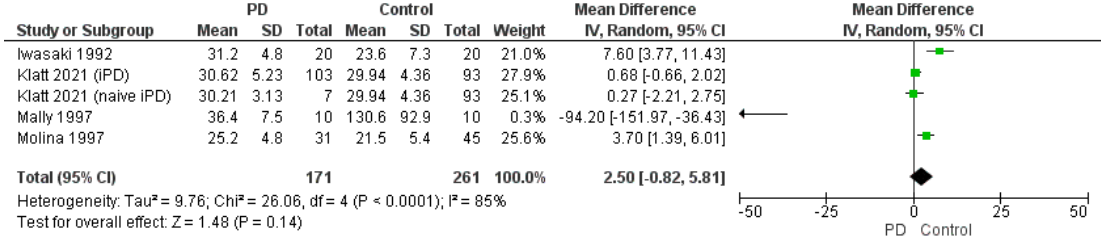
a) Alanin



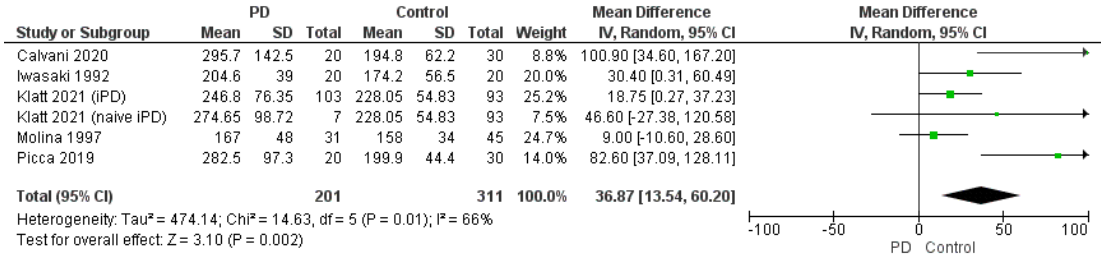
b) Glisin



c. Metiyonin



d. Prolin



Şekil 3.4.1.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.

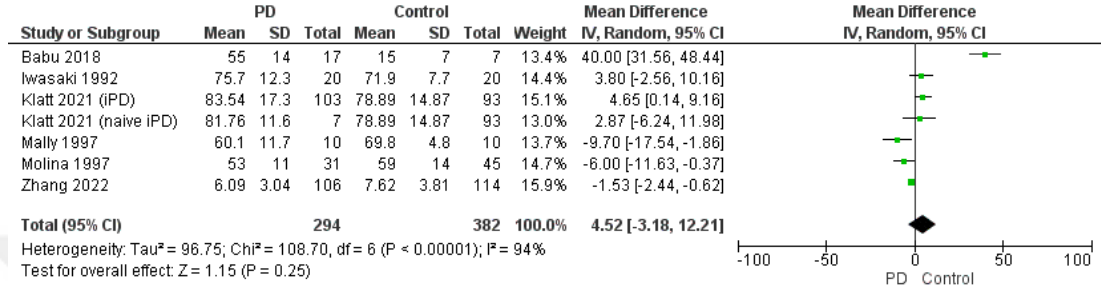
a) Alanin amino asiti rastgele etki modeli, b) Glisin amino asiti rastgele etki modeli, c) Metiyonin amino asiti rastgele etki modeli. d) Prolin amino asidi rastgele etki modeli.

3.4.1.1. Dalı Zincirli Amino Asitler

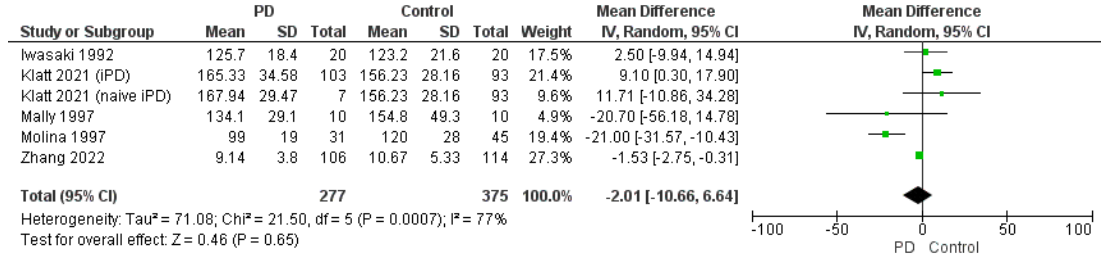
Elde edilen sonuçlara göre toplamda 294 Parkinson hastası birey ve 382 sağlıklı bireyin dalı zincirli amino asit seviyeleri incelenmiştir. Serum izolösin asit düzeyi gruplar arası heterojenite görülmüş (τ^2 : 96.75, I^2 : %94) ve rastgele etki modeli ile değerlendirilerek anlamlı farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (p : 0.25). Lösin düzeyleri için 277 Parkinson hastası birey ve 375 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre heterojenite benzer şekilde yüksek bulunmuş (τ^2 : 71.08, I^2 : %77) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine

göre lösin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.65). Toplamda 294 Parkinson hastası birey ve 382 sağlıklı bireylerden elde edilen valin düzeyleri için ise gruplar arası heterojenite yüksek bulunmuş (tau²: 1480.05, I²: %95) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre valin düzeyi Parkinson hastalığı grubunda kontrole göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p: 0.02) (şekil 3.4.1.2.).

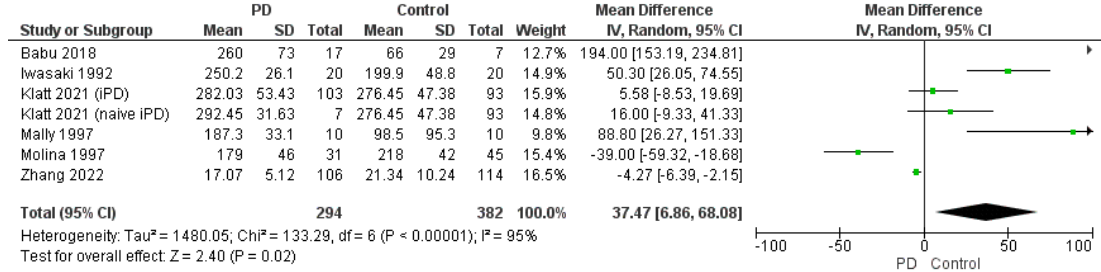
a. İzolösin



b. Lösin



c. Valin



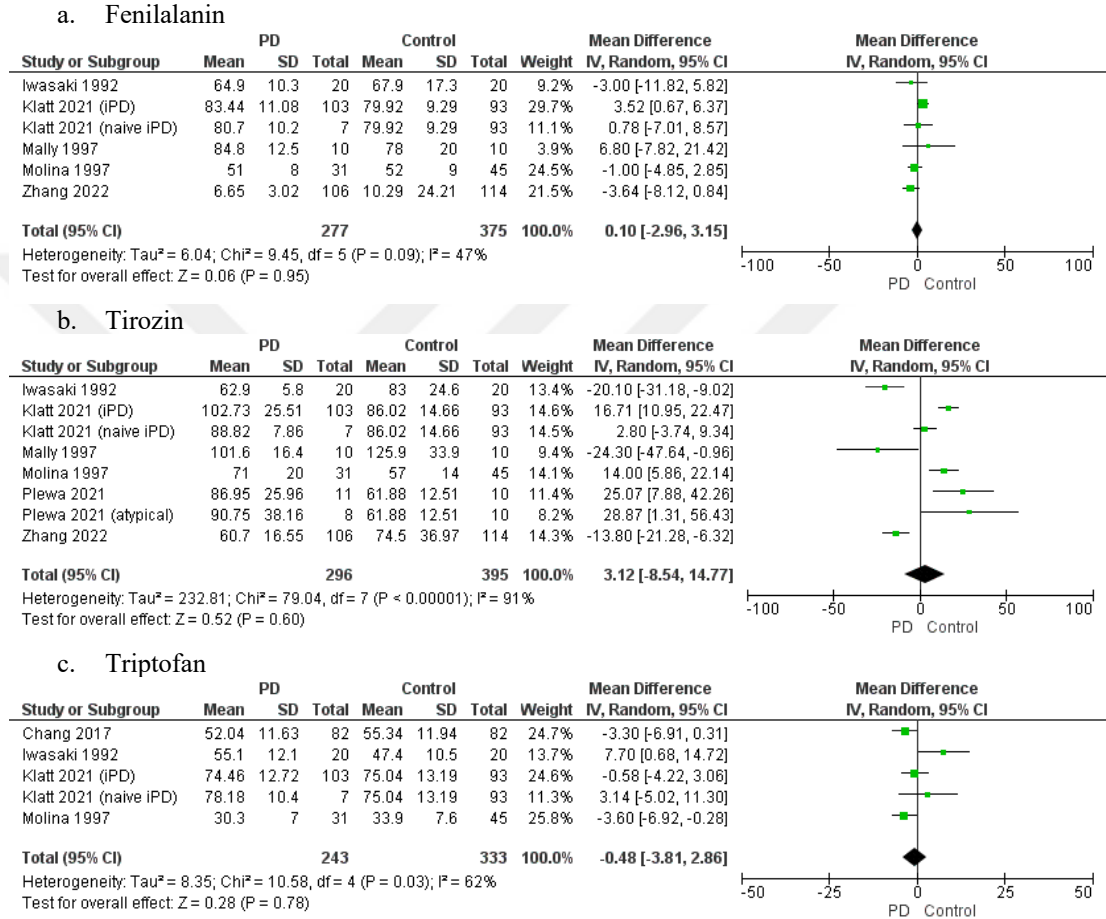
şekil 3.4.1.2. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum dalı zincirli amino asit düzeyleri.

a) İzolösin amino asiti sabit etki modeli, b) Lösin amino asiti sabit etki modeli, c) Valin amino asiti rastgele etki modeli.

3.4.1.2. Aromatik Amino Asitler

Aromatik amino asitlerin analizine göre fenilalanin düzeyleri 277 Parkinson hastası birey ve 375 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (tau²: 6.04, I²: %47). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum fenilalanin düzeylerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır (p: 0.95). Tirozin düzeyleri için 296 Parkinson hastası ve 395 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite

saptanmış (τ^2 : 232.81, I^2 : %91) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (p : 0.60). Triptofan düzeyleri için ise toplamda 243 Parkinson hastası birey ve 333 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 8.35, I^2 : %62) ve gerçekleştirilen rastgele etki modelinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (p :0.78) (Şekil 3.4.1.3.).



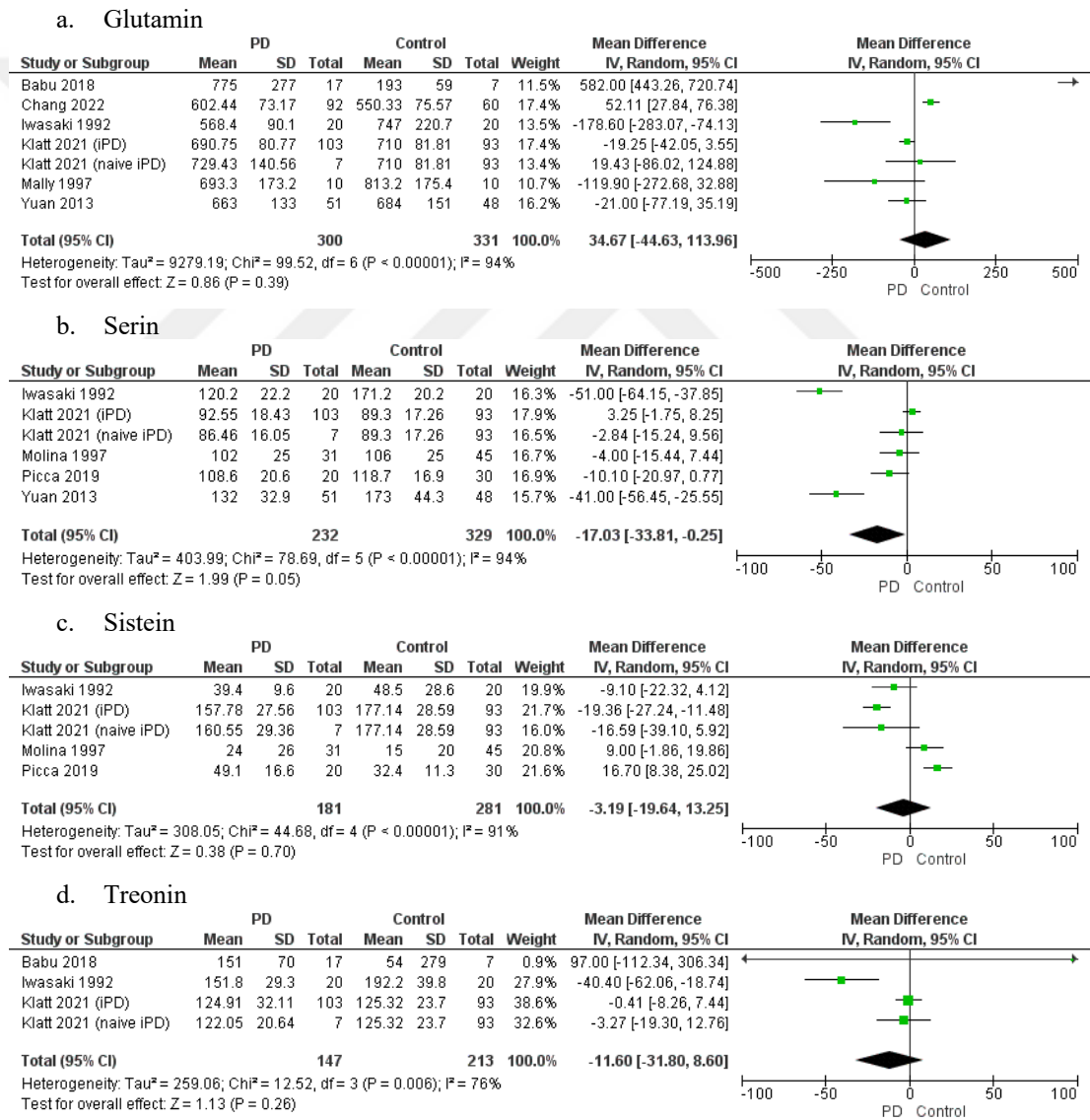
Şekil 3.4.1.3. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.

a) Fenilalanin amino asidi rastgele etki modeli, b) Tirozin amino asidi rastgele etki modeli, c) Triptofan amino asidi rastgele etki modeli.

3.4.2. Polar Amino Asitler

Kümülatif metaanaliz verilerine göre toplamda 300 Parkinson hastası birey ve 331 sağlıklı bireyin serum glutamin seviyelerinin heterojenite saptanmış (τ^2 : 9278.19, I^2 : %94) ve sabit etki modeli değerlendirmelerine göre glutamin düzeylerinin gruplar arası farklılık göstermediği bulunmuştur (p : 0.39). Serin düzeyleri için 232 Parkinson hastası ve 329 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 403.99, I^2 : %94)

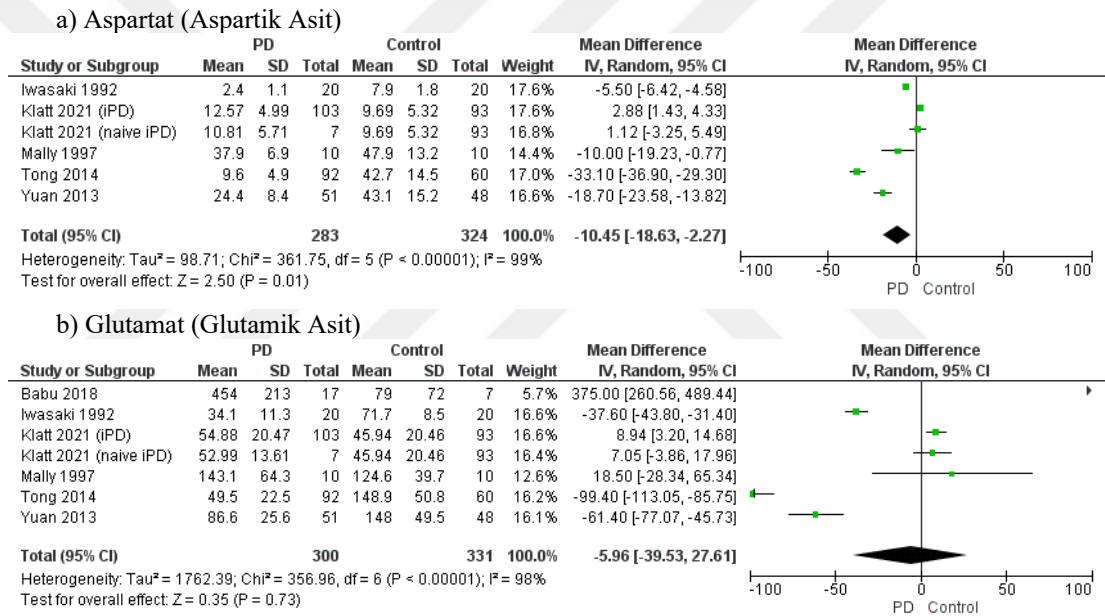
ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiş ancak glutamin seviyelerinin Parkinson grubunda azalma eğiliminde olduğu görülmüştür (p: 0.05, Ortalama fark:-17.03). Sistein düzeyleri ise 181 Parkinson hastası ve 281 sağlıklı birey arasında değerlendirilmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite bulunmuştur (tau²: 308.05, I²: %91). Rastgele etki modeli ile metaanalizi gerçekleştirilen serum sistein düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.70). Treonin düzeyleri için ise 147 Parkinson hastası ve 213 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (tau²: 259.08, I²: %76) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre treonin düzeyleri için anlamlı fark gözlenmemiştir(p:0.26) (Şekil 3.4.2.1.).



Şekil 3.4.2.1. Parkinson hastası ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.
a) Glutamin amino asidi rastgele etki modeli, b) Serin amino asidi rastgele etki modeli. c) Sistein amino asidi rastgele etki modeli. d) Treonin amino asidi rastgele etki modeli.

3.4.3. Asidik Amino Asitler

Asidik amino asitlerin analizine göre aspartat düzeyleri 283 Parkinson hastası ve 324 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 98.71, I^2 : %99). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum aspartat düzeyleri Parkinson'lu bireylerde sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur (p : 0.01, Ortalama fark: -10.45). Glutamat düzeyleri için 300 Parkinson hastası birey ve 331 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmamış (τ^2 : 1762.39, I^2 : %98) ve gerçekleştirilen sabit etki modeline göre glutamat düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (p : 0.73)(Şekil 3.3.3.1.).



Şekil 3.4.3.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.

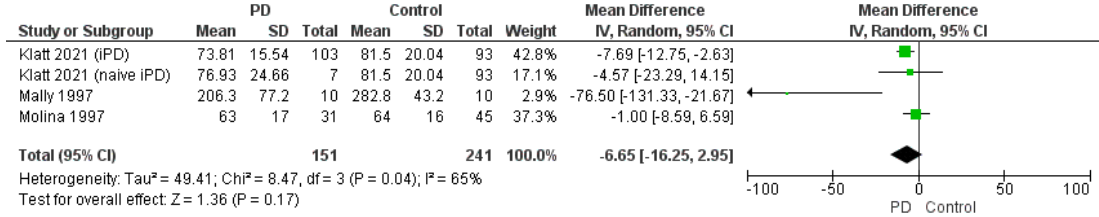
a) Aspartat (aspartik asit) amino asidi rastgele etki modeli, b) Glutamat (glutamik asit) amino asidi sabit etki modeli.

3.3.4. Bazik Amino Asitler

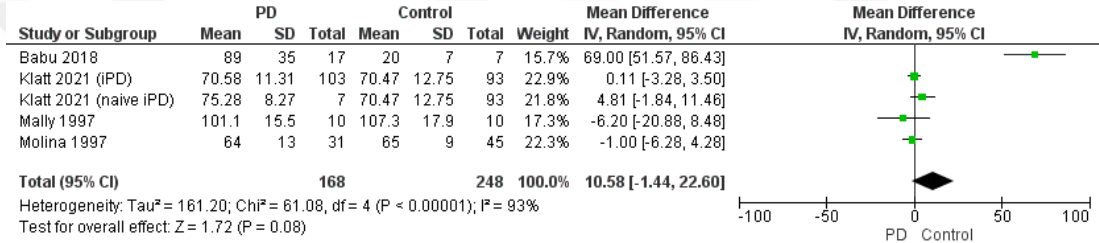
Bazik amino asitlerin analizine göre arjinin düzeyleri 151 Parkinson hastası ve 241 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 49.41, I^2 : %65). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum arjinin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.17). Histidin düzeyleri için 186 Parkinson hastası birey ve 248 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 161.20, I^2 : %93) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.08).

Lizin seviyeleri için 151 Parkinson hastası, 241 sağlıklı birey değerlendirilmiş ve çalışmalar arası düşük heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 5.18, I^2 : %10) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre lizin düzeyleri Parkinson grubunda kontrole kıyasla düşük bulunmuştur (p : 0.01, Ortalama fark: -8.58) (Şekil 3.4.4.1.).

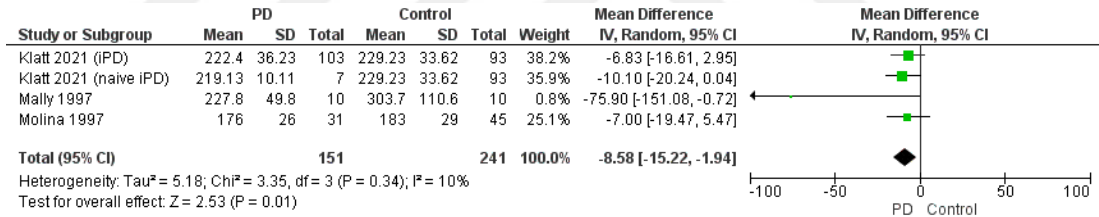
a. Arjinin



b. Histidin



c. Lizin



Şekil 3.4.4.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.

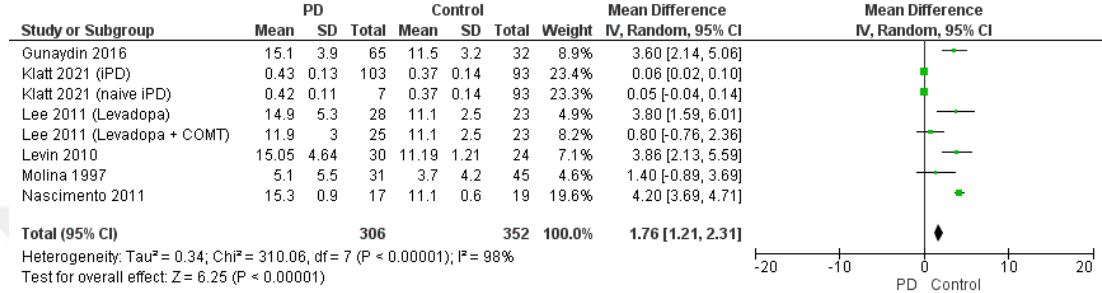
a) Arjinin amino asidi rastgele etki modeli, b) Histidin amino asidi rastgele etki modeli. c) Lizin amino asidi rastgele etki modeli.

3.3.5. Diğer Amino Asitler

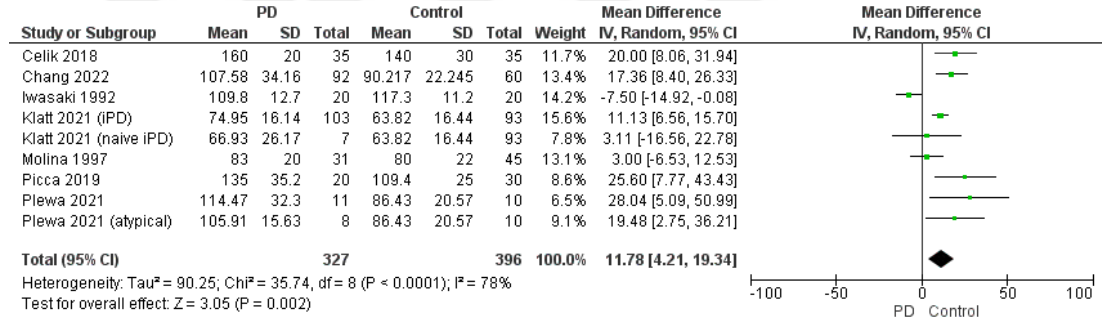
Parkinson hastalığının incelendiği çalışmalarda homosistein, ornitin, sitrulin ve taurin düzeyleri de değerlendirilmiştir. Elde edilen kümülatif verilere göre homosistein düzeyleri 306 Parkinson hastası ve 352 sağlıklı bireyde incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 0.34 I^2 : %98). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum homosistein düzeyleri Parkinson grubunda anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur ($p < 0.00001$). Ornitin düzeyleri için 327 Parkinson hastası ve 396 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 90.25, I^2 : %78) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre ornitin düzeyleri Parkinson grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p : 0.002, Ortalam fark: 11.78). Sitrülin düzeyleri 201 Parkinson hastası birey ve

311 sağlıklı bireyde incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 7.17, I^2 : %57) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre sitrülün düzeyleri Parkinson grubunda sağlıklı gruba göre düşük bulunmuştur (p : 0.02, Ortalama fark: -3.53). Elde edilen verilere göre taurin düzeyleri 212 Parkinson hastası ve 299 sağlıklı bireyde incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 497.56, I^2 : %93). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum taurin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p :0.51) (Şekil 3.1.6.1.).

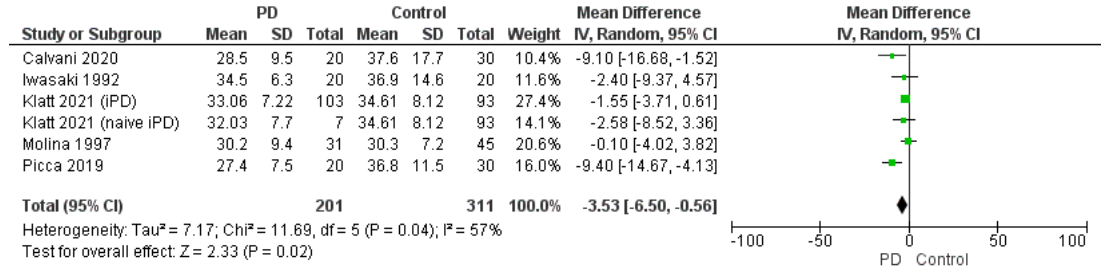
a. Homosistein



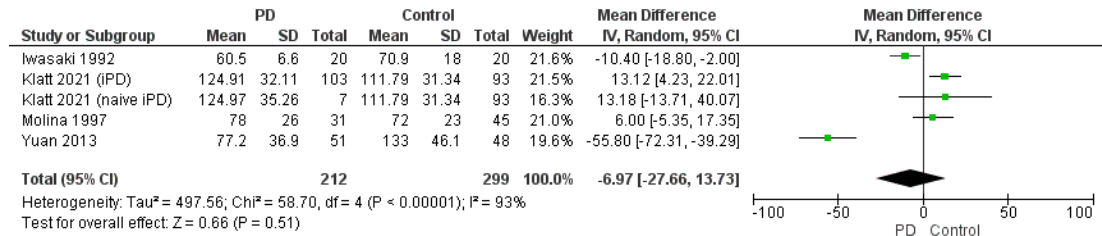
b. Ornitin



c. Sitrülün



d. Taurin

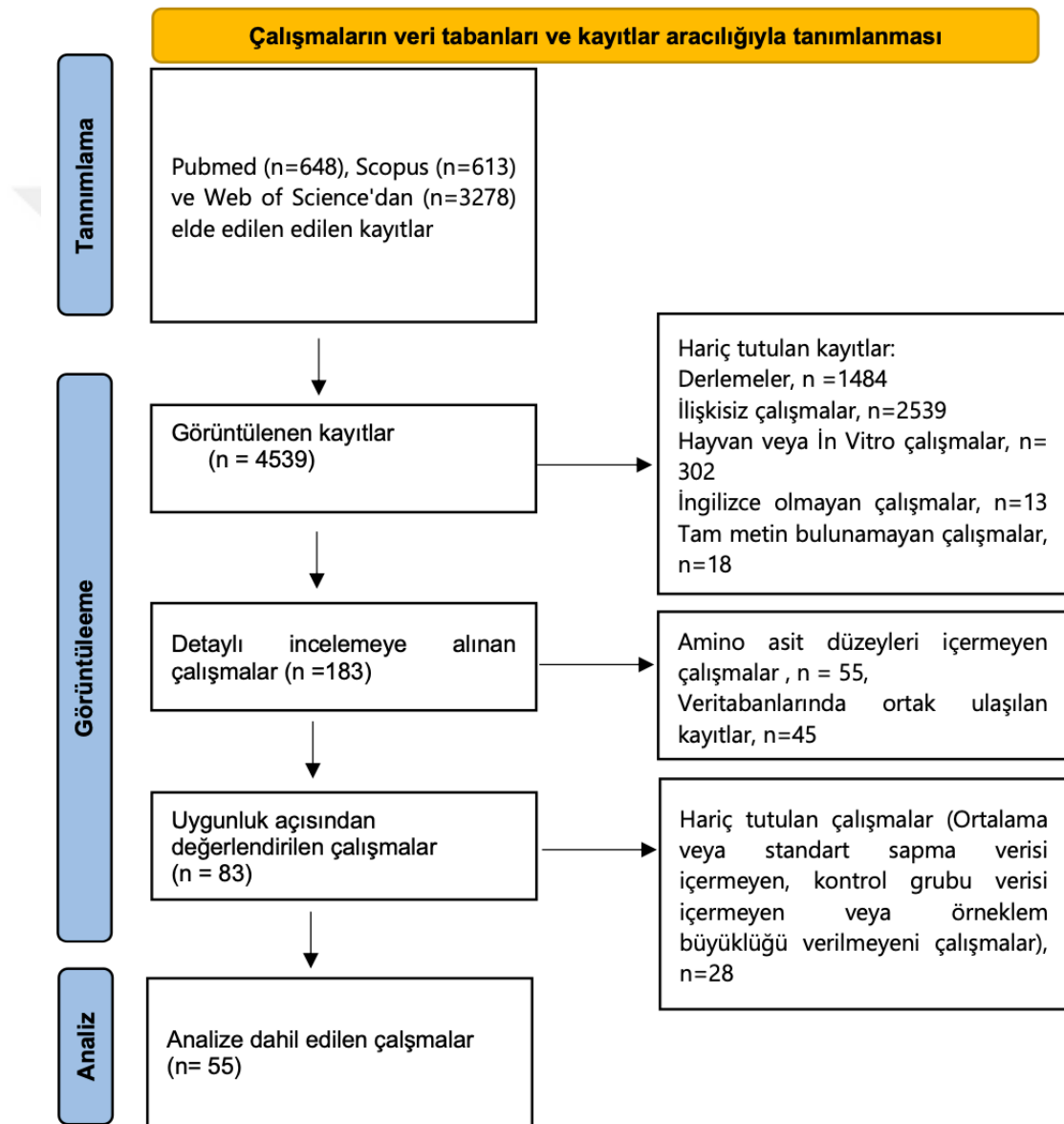


Şekil 3.3.5.1. Parkinson hastalığı ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.

a) Homosistein amino asidi rastgele etki modeli, b) Ornitin amino asidi rastgele etki modeli. c) Sitrülün amino asidi rastgele etki modeli. d) Taurin amino asidi rastgele etki modeli.

3.5. Alzheimer Hastalığında Amino Asit Profili

Alzheimer hastalığında serum amino asit profilinin değerlendirilmesi için gerçekleştirilen meta-analiz için Pubmed (n=648), Scopus (n=613) ve Web of Science (n=3278) veritabanlarından elde edilen kayıtlar ile toplamda 4539 çalışma incelenmiş ve dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 55 çalışma meta-analize dahil edilmiştir (Şekil 3.5.1)(Çizelge 3.5.1).



Şekil 3.5.1. Alzheimer hastalığı serum amino asit profili sistematik araştırma şeması.

Çizelge 3.5.1. Dahil etme ve dışlama kriterleri, PICO tablosu

P (Patients)	I (Intervention)	C (Comparison)	O (Outcome)
Hastalar	Uygulama, müdahale veya maruziyet (tedavi, teşhis, gözlemler)	Karşılaştırma, Değerlendirme	Bulgular
Çalışmaya dahil edilen katılımcılar Alzheimer hastaları ve kontrol grubu sağlıklı bireyler olmalıdır. Alzheimer hastaları ve kontrol grubu serum amino asit verilerini (ortalama, sd) içeren tüm makaleler metaanalize dahil edilmiştir. Makale içinde Alzheimer hastalığının tanısından bahsedilmeli ve çalışmalara dahil edilen hastalar uluslararası kabul görmüş tanı kriterlerine sahip olmalıdır.	Alzheimer hastalarının serum amino asit düzeylerini içeren, amino asit düzeyini etkileyebilecek herhangi bir spesifik girişim (diyet tedavileri, takviye kullanımı vb.) yapılmayan her bir çalışma dahil edilmiştir. Bununla birlikte özel bir uygulama yapılmış olması durumunda, serum amino asit durumunun başlangıç seviyesini veren müdahale çalışmaları da dahil edildi.	Karşılaştırma verileri her çalışmanın kontrol gruplarından alınmıştır. Bu kontrol grupları, Alzheimer hastalığı veya diğer nörolojik hastalıklar açısından sağlıklı kişiler olmalıdır. Ancak diğer kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon vb.) yaşlı bireylerin doğal profili nedeniyle kabul edilmiştir.	Serum amino asit seviyeleri meta-analizin ana hedefidir. Serum amino asit düzeyleri, elde edildikleri örneklemin büyüklüğü ile birlikte, ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiş olmalıdır.

Çizelge 3.5.2. Alzheimer hastalığında serum amino asit profili meta-analizine dahil edilen çalışmaların karakteristik özellikleri.

Yazar, Yıl, (Atıf)	Tanı Kriterleri	Amino Asit Analiz Metodu	Alzheimer Hastalığı /Demans Grubu Örneklem Sayısı	Kontrol Örneklem Sayısı	Alzheimer Hastalığı /Demans Grubu Yaş (Ortalama) (Standart Sapma)	Alzheimer Hastalığı /Demans Grubu Yaş (Ortalama) (Standart Sapma)	Kontrol Grubu Yaş (Ortalama) (Standart Sapma)	Kontrol Grubu Yaş (Ortalama) (Standart Sapma)
An 2019 (MCI)(An vd., 2019)	Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	Immunoassay	7,00	5,00	60,00	2,40	61,40	2,90
Bonaccorso 1998(Bonaccorso vd., 1998)	(DSM)-III	HPLC	15,00	13,00	78,40	10,30	78,30	5,70
Cankurtaran 2013(Cankurtaran vd., 2013)	DSM-IV Ulusal, Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar Enstitüsü ve Alzheimer hastalığı	Belirtilmemiş, yanlışlık riski	143,00	1553,00	73,52	6,25	72,45	5,85

(NINCDS-ADRDA)									
Cervellati 2013 (LOAD)(Cervellati vd., 2014)	NINCDS-ADRDA	Belirtilmemiş, yanlışlık riski	89,00	48,00	78,80	0,80	77,80	0,70	
Cervellati 2013 (MCI) (Cervellati vd., 2014)			103,00	48,00	77,80	0,40	77,80	0,70	
Cervellati 2013 (VAD) (Cervellati vd., 2014)			54,00	48,00	79,30	0,50	77,80	0,70	
Chang 2021 (AD) (Chang vd., 2021)	NINCDS-ADRDA	HPLC	133,00	31,00	74,05	9,44	61,23	11,18	
Chang 2021 (MCI) (Chang vd., 2021)			21,00	31,00	68,14	5,26	61,23	11,18	
Chen 2015(Chen vd., 2015)	NINCDS-ADRDA	HPLC	115,00	115,00	67,60	7,90	66,70	6,20	
Clarke 1998 (a-clinically)(Clarke vd., 1998)	NINCDS-ADRDA	HPLC	164,00	108,00	73,20	8,60	72,80	8,80	
Clarke 1998 (b-histologically)(Clarke vd., 1998)	Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)		76,00	108,00	76,60	8,00	72,80	8,80	

Corso 2017 AD(Corso vd., 2017)	Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği	Tandem kütle spektrometresi (MS/MS)	29,00	46,00	71,40	9,50	65,00	7,10
Corso 2017 MCI(Corso vd., 2017)	Değerlendirme Kriterleri (NIA-AA)		18,00	46,00	69,40	8,20	65,00	7,10
Czapski 2012 (early + late) (Czapski vd., 2012)	NINCDS-ADRDA	Belirtilmemiş, yanlılık riski	182,00	90,00	Belirtilmemiş, yanlılık riski	Belirtilmemiş, yanlılık riski	Belirtilmemiş, yanlılık riski	Belirtilmemiş, yanlılık riski
Folin 2005 AD(Folin vd., 2005)	NINCDS-ADRDA Klinik Demans	HPLC	79,00	24,00	80,33	7,06	71,24	9,69
Folin 2005 VaD(Folin vd., 2005)	Derecelendirme Ölçeği (CDR)		13,00	24,00	82,46	4,75	71,24	9,69
Francois 2022 (AD)(François vd., 2022)	NINCDS-ADRDA	Belirtilmemiş, yanlılık riski	20	40	78	Belirtilmemiş, yanlılık riski	75,3	Belirtilmemiş, yanlılık riski
Francois 2022 (MCI)(François vd., 2022)			20	40	77,8	Belirtilmemiş, yanlılık riski	75,3	Belirtilmemiş, yanlılık riski
Futschek 2023 (AD)(Futschek vd., 2023)	MMSE	Belirtilmemiş, yanlılık riski	390,00	90,00	75,20	7,80	66,80	9,30

Futschek (MCI)(Futschek 2023)	2023	Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Nöropsikolojik Test		496,00	90,00	69,10	9,60	66,80	9,30
Gallucci (AD)(Gallucci 2004)	2004	NINCDS-ADRDA Belirtilmemiş yanlılık riski		137,00	42,00	76,90	6,80	76,80	9,70
Gallucci 2004 (VaD) (Gallucci vd., 2004)				40,00	42,00	80,30	6,00	76,80	9,70
Giil 2017(Giil 2017)	2017	Cambridge Kognitif Değerlendirme (CamCog)	LC-MS/MS	65,00	65,00	74,30	15,10	81,60	8,60
Han 2021(Han 2021)	2021	DSM-V Davranışsal Alzheimer Hastalığında Patoloji Derecelendirme Ölçeği	ELISA	31,00	31,00	57,45	13,49	58,14	8,45
Hartai vd., 2007)	2007	NINCDS-ADRDA DSM-IV	HPLC	28,00	31,00	77,00	6,30	73,00	8,30
Hashimoto 2004(Hashimoto 2004)		NINCDS-ADRDA	HPLC	32,00	33,00	73,20	5,78	71,90	6,45

Hooshmand 2010 (Hooshmand vd., 2010)	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Immunoassay	17,00	254,00	73,40	4,30	70,50	3,50
Hooshmand 2019 (Hooshmand vd., 2019)	DSM-IV	Tandem kütle spektrometresi (MS/MS)	241,00	2329,00	82,80	7,60	72,20	10,10
Kim 2008 (Kim vd., 2008)	DSM-IV NINCDS-ADRDA NINDS-AIREN	HPLC	86,00	625,00	77,60	6,80	72,00	5,30
Kim 2014 (Kim ve Lee 2014)	DSM-IV MMSE CDR	İmmunoassay	77,00	37,00	76,73	7,63	75,86	5,74
Kivipelto 2009 (Kivipelto vd., 2009)	DSM-IV	İmmunoassay	83,00	130,00	82,40	4,70	80,00	4,30
Klatt 2021 (Klatt vd., 2021)	Belirtilmemiş yanlılık riski	Kütle spektrometresi	28,00	60,00	Belirtilmemiş yanlılık riski	Belirtilmemiş yanlılık riski	Belirtilmemiş yanlılık riski	Belirtilmemiş yanlılık riski
Köseoglu 2007 AD (Köseoglu ve Karaman 2007)	NINCDS-ADRDA	HPLC	51,00	40,00	78,25	4,14	76,13	3,88

Köseoglu	2007				67,00	40,00	80,00	4,79	76,13	3,88
VaD(Köseoglu ve Karaman 2007)										
Leblhuber	2000	NINDS ADRDA	İmmunoassay		19,00	19,00	74,80	8,80	70,20	8,80
(AD)(Leblhuber vd., 2000)										
Leblhuber	2000				12,00	19,00	74,30	7,60	70,20	8,80
(VaD)(Leblhuber vd., 2000)										
Lee 2016 (APOE e/4-)(Lee vd., 2016)		NINDS ADRDA, CDR	Belirtilmemiş yanlılık riski		19,00	9,00	72,95	2,90	67,55	4,36
Lee 2016 (APOE e/4+)(Lee vd., 2016)					21,00	11,00	71,58	4,06	68,11	4,48
Lepara 2009(Lepara vd., 2009)		NINCDS-ADRDA	İmmunoassay		30,00	30,00	79,96	0,95	77,53	0,96
Lin 2017 (AD)(Lin vd., 2017)			HPLC		76,00	116,00	78,20	8,70	67,50	9,70
Lin 2017 (MCI) (Lin vd., 2017)		NINCDS-ADRDA, CDR			77,00	116,00	68,00	7,50	67,50	9,70
Lin 2017 (Mild AD) (Lin vd., 2017)					128,00	116,00	73,70	8,10	67,50	9,70

Luchsinger	2007	DSM-IV	HPLC	44,00	229,00	78,90	5,50	76,60	5,90
(Incident dementia)(Luchsinger vd., 2007)									
Luchsinger	2007			54,00	229,00	83,70	7,20	76,60	5,90
(Prevalent dementia) (Luchsinger vd., 2007)									
Ma	2017 (AD)(Ma	DSM-IV	Otomatik	89	115	74,63	8,01	72,82	8,87
vd., 2017)									
Ma	2017 (MCI) (Ma		Biyokimya						
vd., 2017)				112	115	73,23	8,67	72,82	8,87
			Analizi						
Ma	2019 (AD)(Ma	DSM-IV	Otomatik	131,00	134,00	69,56	7,17	66,98	5,39
vd., 2019)									
Ma	2019 (MCI) (Ma	NINCDS-ADRDA	Biyokimya						
vd., 2019)				129,00	134,00	68,50	6,78	66,98	5,39
			Analizi						
Martinez	1993	DSM-III-R	HPLC	13,00	15,00	68,00	6,00	66,00	8,00
(AD)(Martinez vd., 1993)									
Martinez	1993			13,00	15,00	71,00	6,00	66,00	8,00
(VaD)(Martinez vd., 1993)									

Miller	2002	NINCDS-ADRDA	HPLC	32,00	22,00	78,00	7,00	75,00	7,00
(AD)(Miller vd., 2002)									
Miller	2002			11,00	15,00	82,00	6,00	78,00	5,00
(AD+VD)									
(Miller vd., 2002)									
Nagga	2003	CamCog	İmmunoassay	47	101,00	74,70	7,30	69,00	5,80
(AD)(Nägga vd., 2003)									
		MMSE							
Nagga	2003			9	101,00	76,10	4,60	69,00	5,80
(AD+CVD)									
(Nägga vd., 2003)									
Nagga	2003			8	101,00	74,50	7,80	69,00	5,80
(MCI)									
(Nägga vd., 2003)									
Nagga	2003			59	101,00	78,40	5,40	69,00	5,80
(VaD)									
(Nägga vd., 2003)									
Nathan		NINCDS-ADRA	HPLC	63,00	63,00	79,00	Belirtilmemiş	78,00	Belirtilmemiş
2019(D’Cunha vd., 2019)							yanlılık riski		yanlılık riski
Nazef	2014	Belirtilmemiş	immunoassay	41,00	46,00	72,61	8,92	66,30	9,60
(Nazef vd., 2014)		yanlılık riski							
Nielsen	2021	ICD10	Nükleer	10,00	10,00	70,00	5,00	65,00	0,50
(AD)(Nielsen vd., 2021)		NINCDS-ADRDA	manyetik						

Nielsen 2021 (MCI) (Nielsen vd., 2021)		rezonans spektroskopisi	10,00	10,00	72,00	5,00	65,00	0,50
Nilsson 1999(Nilsson vd., 1999)	Belirtilmemiş yanlılık riski	HPLC	111,00	50,00	77,40	9,00	76,10	8,00
Oresic 2018(Orešič vd., 2018)	Belirtilmemiş yanlılık riski	Kütle spektrometresi	37,00	46,00	74,20	4,70	71,30	6,30
Postiglione 2001(Postiglione vd., 2001)	DSM-IV NINCDS-ADRDA NINDS-AIREN	HPLC	74,00	74,00	68,00	8,00	68,00	7,00
Quadri 2004 (AD)(Quadri 2004)	2004 vd., NINCDS-ADRDA	İmmunoassay	74,00	55,00	79,10	7,70	75,60	8,50
Quadri 2004 (VaD)(Quadri 2004)	2004 vd.,		18,00	55,00	18,60	5,60	75,60	8,50
Quadri 2005 (AD)(Quadri 2005)	2005 vd., NINCDS-ADRDA	İmmunoassay	111,00	79,00	78,90	7,50	75,00	8,50

Quadri	2005			25,00	79,00	81,00	5,20	75,00	8,50
(VaD)(Quadri	vd.,								
2005)									
Raszewski	2016	DSM-IV	HPLC	31,00	40,00	77,30	6,80	74,30	7,60
(AD)(Raszewski	vd.,								
2016)									
Raszewski 2016 (non-				33,00	40,00	71,10	7,20	74,30	7,60
AD									
dementia)(Raszewski									
vd., 2016)									
Ravaglia	2004	CDR	Belirtilmemiş	51,00	29,00	86,70	5,40	86,70	5,90
(AD)(Ravaglia	vd.,	DSM-IV	yanlılık riski						
2004)		NINCDS-ADRDA							
Ravaglia	2004			21,00	29,00	84,90	7,00	86,70	5,90
(MCI)(Ravaglia	vd.,								
2004)									
Silva 2005(De	Silva	Amerikan Psikiyatri	İmmunoassay	23,00	21,00	72,00	6,80	70,50	3,90
vd., 2005)		Birliği kriterleri							

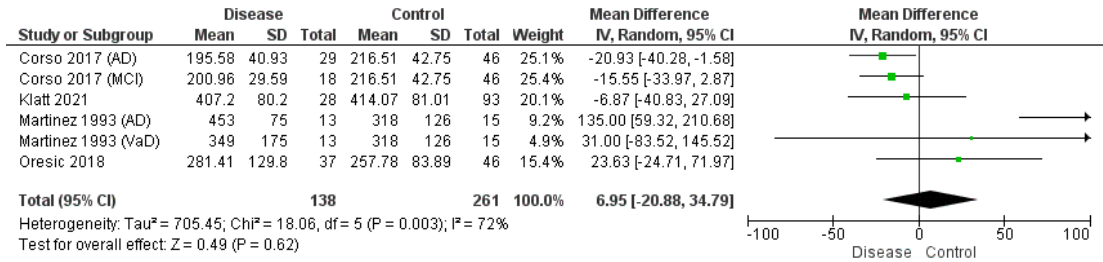
Song 2010 (AD)(Song vd., 2010)	DSM-IV	İmmunoassay	56,00	424,00	74,60	5,60	69,40	4,50
Song 2010 (MCI)(Song vd., 2010)	MMSE		382,00	424,00	72,60	5,10	69,40	4,50
Song 2022 (AD)(Song vd., 2022)	CDR	İmmunoassay	64,00	62,00	65,08	6,38	61,40	8,79
	NIAAA							
Song 2022 (MCI)(Song vd., 2022)	NINDS-AIREN		36,00	62,00	63,22	7,27	61,40	8,79
Song 2022 (VaD)(Song vd., 2022)			24,00	62,00	65,96	7,22	61,40	8,79
Sun 2018 (AD)(Sun vd., 2016)	Belirtilmemiş yanlılık riski	Belirtilmemiş yanlılık riski	40,00	40,00	79,96	8,45	77,89	6,93
Sun 2018 (VaD) (Sun vd., 2016)			40,00	40,00	80,11	8,29	77,89	6,93
Tannorella 2015(Tannorella vd., 2015)	DSM-IV	Belirtilmemiş yanlılık riski	120,00	115,00	76,90	8,10	76,30	8,30
Widner 2000(Widner vd., 2000)	NINCDS ADRDA	HPLC	21,00	20,00	74,40	5,40	73,40	7,40
Willette 2021 (AD)(Willette vd., 2021)	Belirtilmemiş yanlılık riski	HPLC	112,00	58,00	74,80	8,08	75,10	5,77

Willette	2021			396,00	58,00	74,70	7,40	75,10	5,77
(MCI)(Willette vd., 2021)									
Yeram	2021	NIA-AA	Immunoassay	71,00	70,00	70,00	7,02	68,65	5,98
(Yeram vd., 2021)									
Yujie	2018	DMS-IV	LC-MS/MS	85,00	129,00	66,38	7,34	67,08	6,86
(MD+depression)(Wu vd., 2018)									
Yujie	2018			71,00	129,00	66,78	6,99	67,08	6,86
(Memory Deficit)(Wu vd., 2018)									
Zheng	2016	DSM-IIIR	Immunoassay	76,00	90,00	68,30	4,20	76,40	4,40
(AD)(Zheng vd., 2016)									
Zheng	2016	NINCDS-ADRDA		88,00	90,00	72,60	4,60	76,40	4,40
(MCI)(Zheng vd., 2016)									

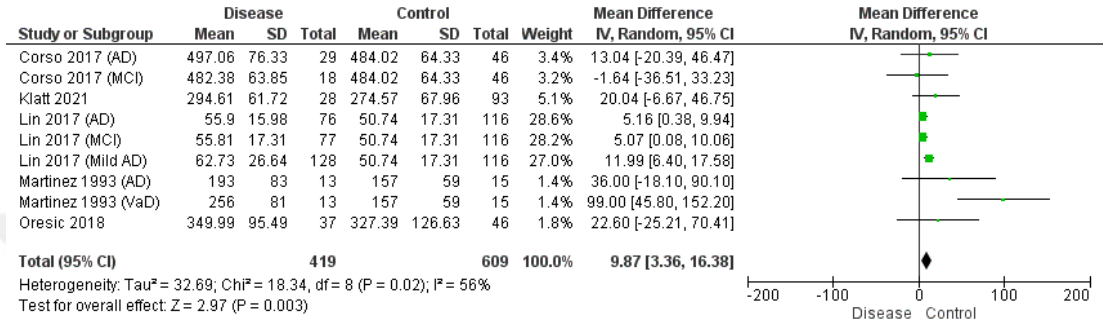
3.5.1. Polar Olmayan Amino Asitler

Gerçekleştirilen metaanalizde, 138 Alzheimer hastası birey ve 261 sağlıklı bireyden elde edilen serum alanin düzeyi verilerine göre gruplar arası heterojenite gözlenmiş (τ^2 : 705.45, I^2 : 72) ve rastgele etki modeli ile değerlendirilen alanin seviyeleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p: 0.62). Glisin seviyeleri için 419 Alzheimer hastası birey ve 609 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre heterojenite yüksek bulunmuş (τ^2 : 32.69, I^2 : %56) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre Alzheimerlı bireylerde sağlıklı gruba göre glisin düzeyleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur (p: 0.003, Ortalama fark: 9.87). Metiyonin düzeyleri ise 210 Alzheimerlı birey ve 319 sağlıklı bireyden elde edilen veriler ile incelenmiştir. Gruplar arası heterojenite yüksek bulunmuştur (τ^2 : 2.37, I^2 : %52) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre metiyonin düzeyi gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p: 0.14). Prolin seviyeleri için 91 Alzheimerlı birey ve 169 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre prolin düzeyleri Alzheimer hastalığında kontrole göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p: 0.02, Ortalama fark: 25.13). (Şekil 3.5.1.1).

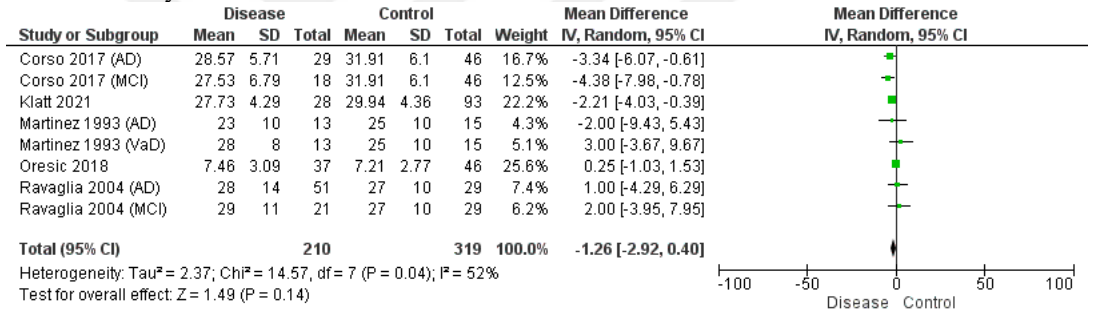
a. Alanin



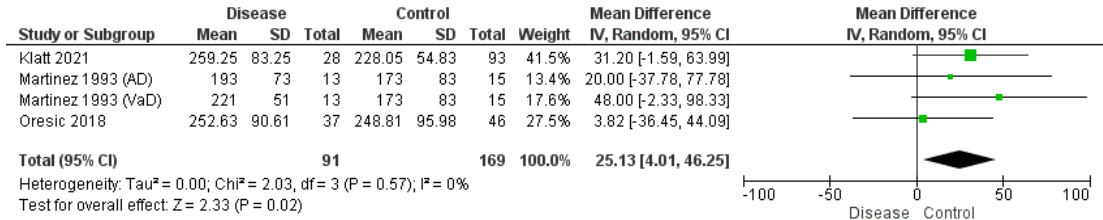
b. Glisin



c. Metiyonin



d. Prolin



Şekil 3.5.1.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum polar olmayan amino asit düzeyleri.

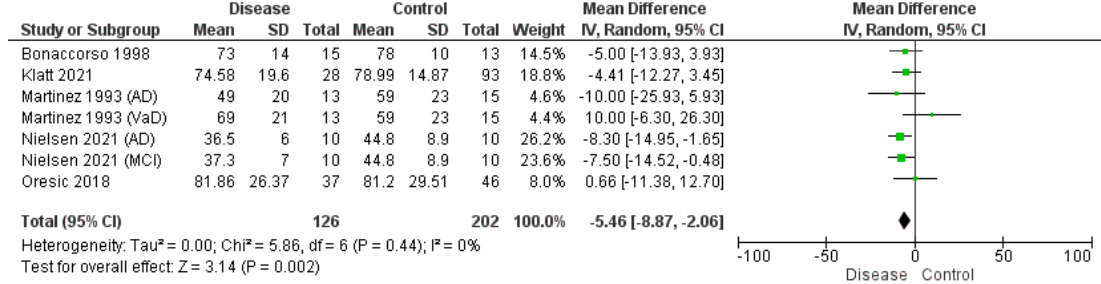
a) Alanin amino asiti rastgele etki modeli, b) Glisin amino asiti rastgele etki modeli, c) Metiyonin amino asiti rastgele etki modeli. d) Prolin amino asidi rastgele etki modeli.

3.5.1.1. Dalı Zincirli Amino Asitler

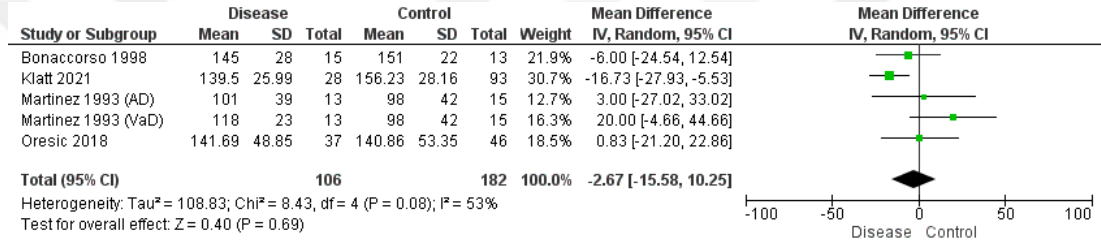
Elde edilen sonuçlara göre toplamda 126 Alzheimer hastası ve 202 sağlıklı bireyin serum izolösindüzeylerinin Alzheimer hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu bulunmuştur (p: 0.002, Ortalama fark -5.46). Lösin düzeyleri için 688 Alzheimer hastası ve 558 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre heterojenite varlığı saptanmış (tau²:

108.83, I^2 : %53) ve rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre lösün düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.69). Alzheimer hastalarında valin düzeylerinin ise sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p < 0.00001$) (Şekil 3.5.1.2.).

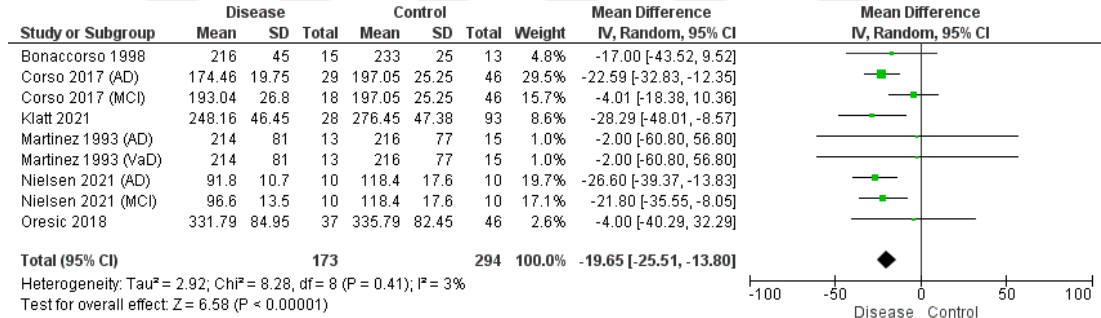
a. İzölösün



b. Lösün



c. Valin



Şekil 3.5.1.2. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum dalı zincirli amino asit düzeyleri.

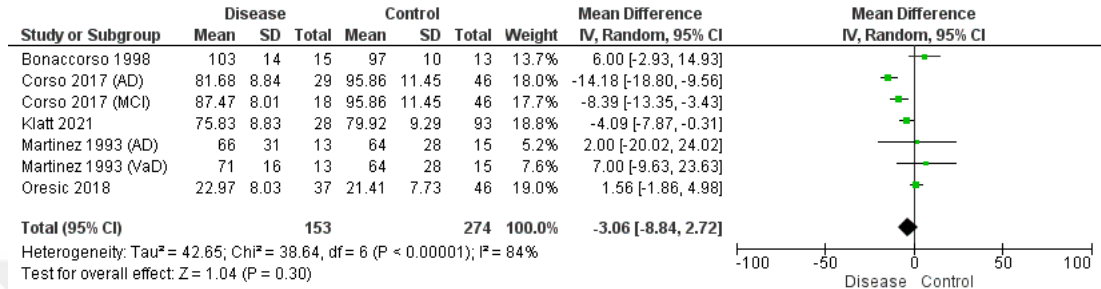
a) İzölösün amino asiti sabit etki modeli, b) Lösün amino asiti sabit etki modeli, c) Valin amino asiti rastgele etki modeli.

3.5.1.2. Aromatik Amino Asitler

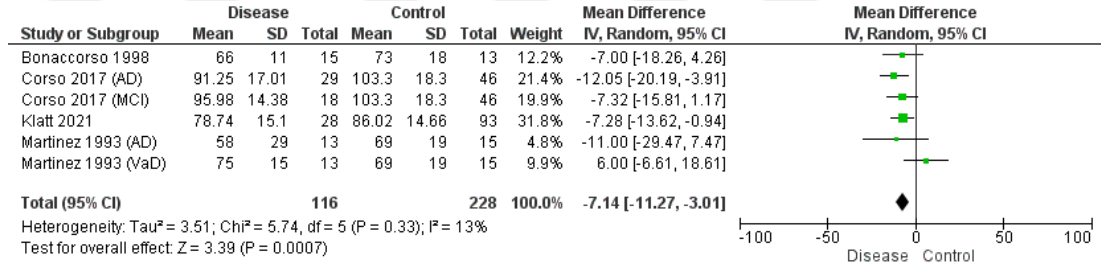
Aromatik amino asitlerin analizine göre fenilalanin düzeyleri 153 Alzheimerlı birey ve 274 sağlıklı bireylerden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 42.65, I^2 : %84). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum fenilalanin düzeylerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır (p : 0.30). Tirozin düzeyleri için 116 Alzheimerlı ve 228 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 30.20, I^2 : %77) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre serum tirozin düzeyleri Alzheimerlı bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p : 0.0007, Ortalama

fark:-7.14). Triptofan düzeyleri için ise toplamda 819 Alzheimerlı birey ve 595 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 25.06, I^2 : %81) ve gerçekleştirilen rastgele etki modelinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (p :0.09)(Şekil 3.5.1.3.).

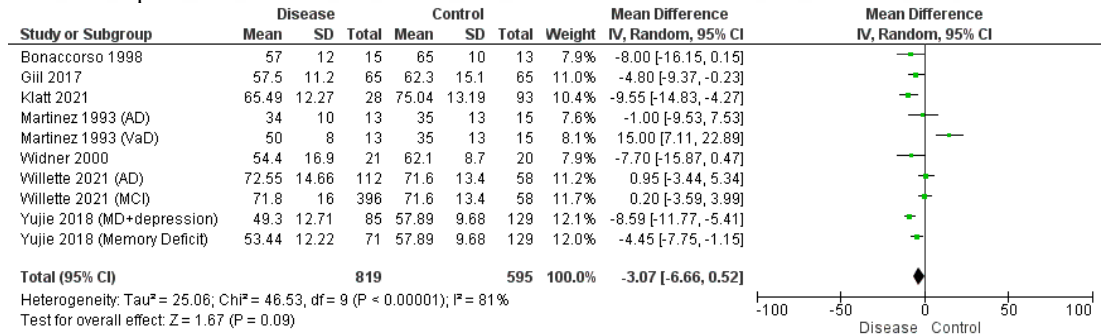
a. Fenilalanin



b. Tirozin



c. Triptofan



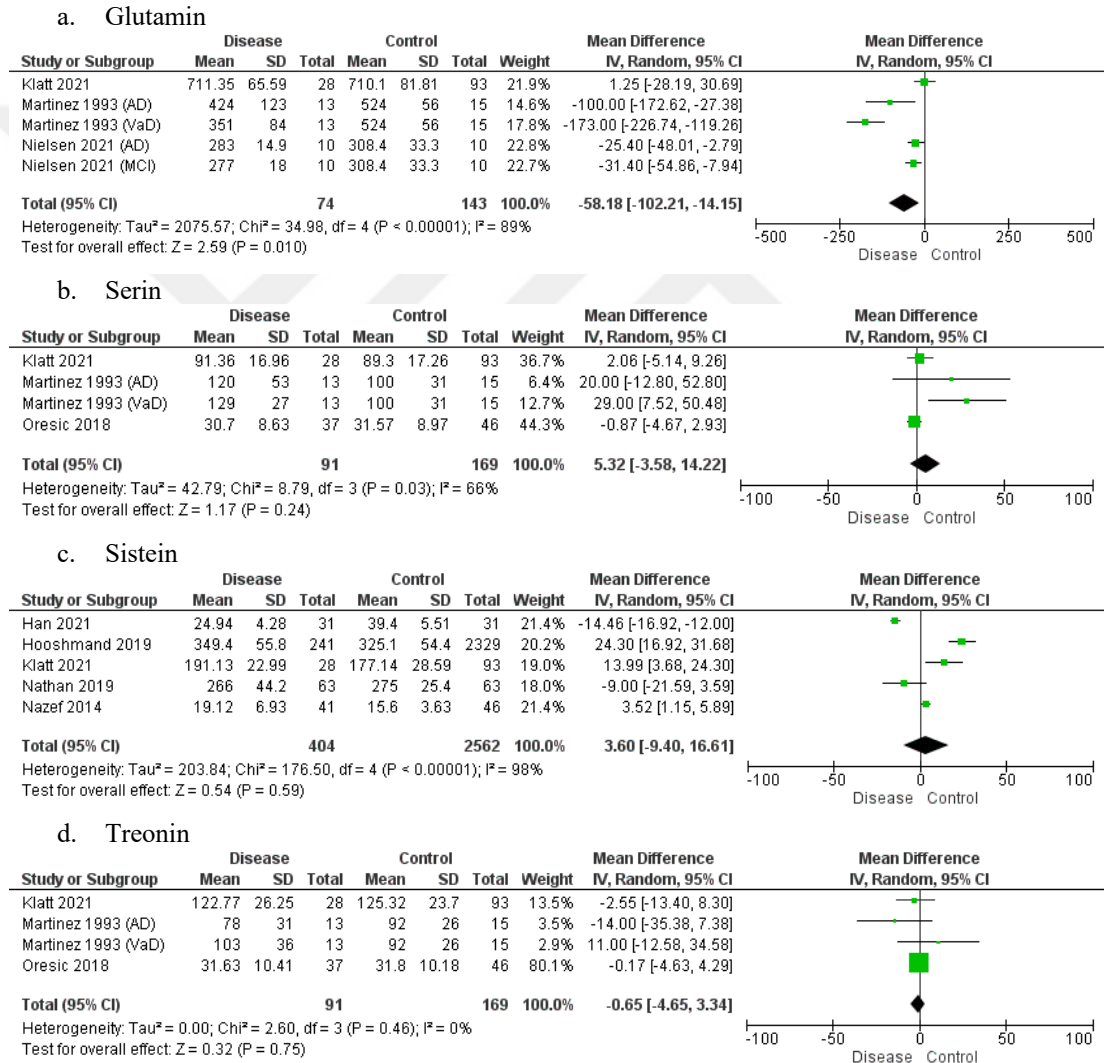
Şekil 3.5.1.3. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum aromatik amino asit düzeyleri.

a) Fenilalanin amino asidi rastgele etki modeli, b) Tirozin amino asidi rastgele etki modeli, c) Triptofan amino asidi rastgele etki modeli.

3.5.2. Polar Amino Asitler

Kümülatif metaanaliz verilerine göre toplamda 74 Alzheimerlı birey ve 143 sağlıklı bireyin serum glutamin serum seviyelerinin analizinde heterojenite saptanmış (τ^2 : 2075.57, I^2 : %89) ve sabit etki modeli değerlendirmelerine göre glutamin düzeylerinin Alzheimer hastalığında düşüklüğü gözlenmiştir (p :0.01, Ortalama fark: -58.18). Serin düzeyleri için 91

Alzheimer hastası ve 169 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 42.79, I^2 : %66) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p : 0.24). Sistein düzeyleri ise 404 Alzheimer hastası ve 2562 sağlıklı birey arasında değerlendirilmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite bulunmuştur (τ^2 : 203.84, I^2 : %98). Rastgele etki modeli ile metaanalizi gerçekleştirilen serum sistein düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.59). Treonin düzeyleri için ise 91 Alzheimer hastası ve 169 sağlıklı bireyin verileri incelenmiş ve anlamlı fark gözlenmemiştir (p : 0.79) (Şekil 3.5.2.1.).

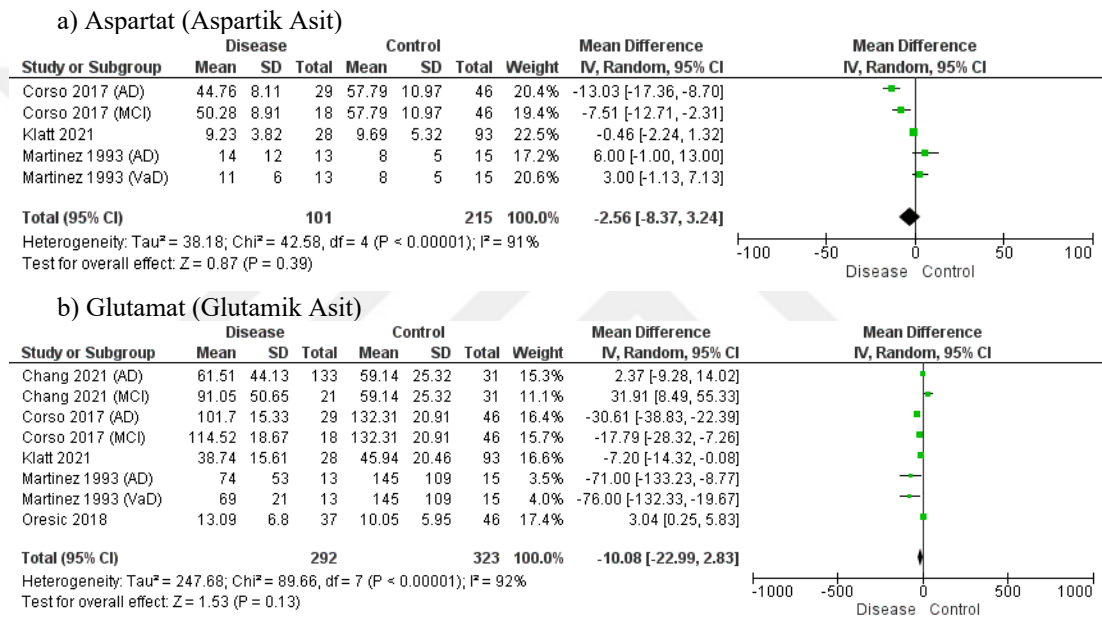


Şekil 3.5.2.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum polar amino asit düzeyleri.

a) Glutamin amino asidi rastgele etki modeli, b) Serin amino asidi rastgele etki modeli. c) Sistein amino asidi rastgele etki modeli, d) Treonin amino asidi rastgele etki modeli.

3.5.3. Asidik Amino Asitler

Asidik amino asitlerin analizine göre aspartat düzeyleri 101 hasta ve 215 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 38.18, I^2 : %91). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum aspartat düzeyleri Alzheimerlı bireyler ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark göstermemiştir. (p : 0.39). Glutamat düzeyleri için 292 Alzheimer hastası ve 323 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 247.68, I^2 : %92) ve gerçekleştirilen sabit etki modeline göre glutamat düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (p : 0.13) (Şekil 3.5.3.1.).



Şekil 3.5.3.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum asidik amino asit düzeyleri.

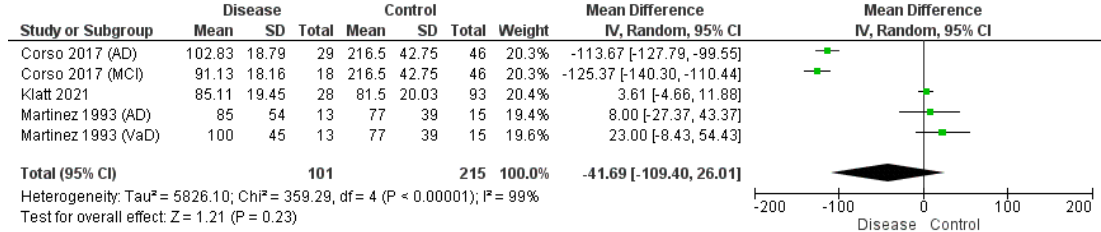
a) Aspartat (aspartik asit) amino asidi rastgele etki modeli, b) Glutamat (glutamik asit) amino asidi sabit etki modeli.

3.5.4. Bazık Amino Asitler

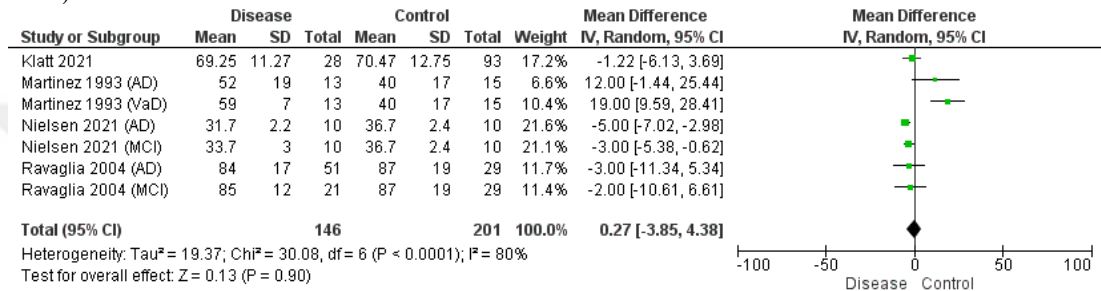
Bazık amino asitlerin analizine göre arjinin düzeyleri 101 Alzheimer hastası ve 215 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre incelenmiş ve yüksek heterojenite saptanmıştır (τ^2 : 5826.10, I^2 : %99). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum arjinin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir (p : 0.23). Histidin düzeyleri için 146 Alzheimer'lı birey ve 201 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış (τ^2 : 19.37, I^2 : %80) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.90). Lizin seviyeleri için 54 Alzheimer'lı, 123 sağlıklı birey değerlendirilmiş ve çalışmalar

arası heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 104.02, I^2 : %30) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre anlamlı fark bulunmamıştır (p : 0.39) ((Şekil 3.5.4.1.).

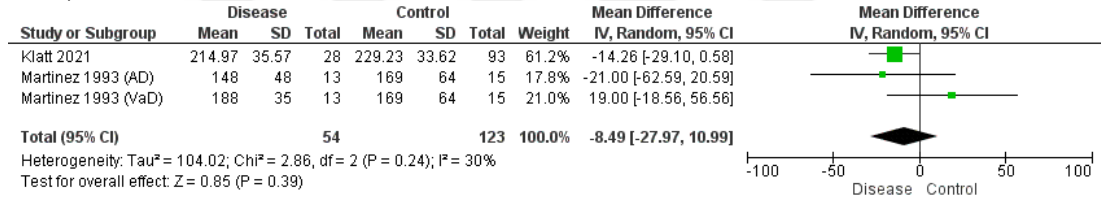
a) Arjinin



b) Histidin



c) Lizin

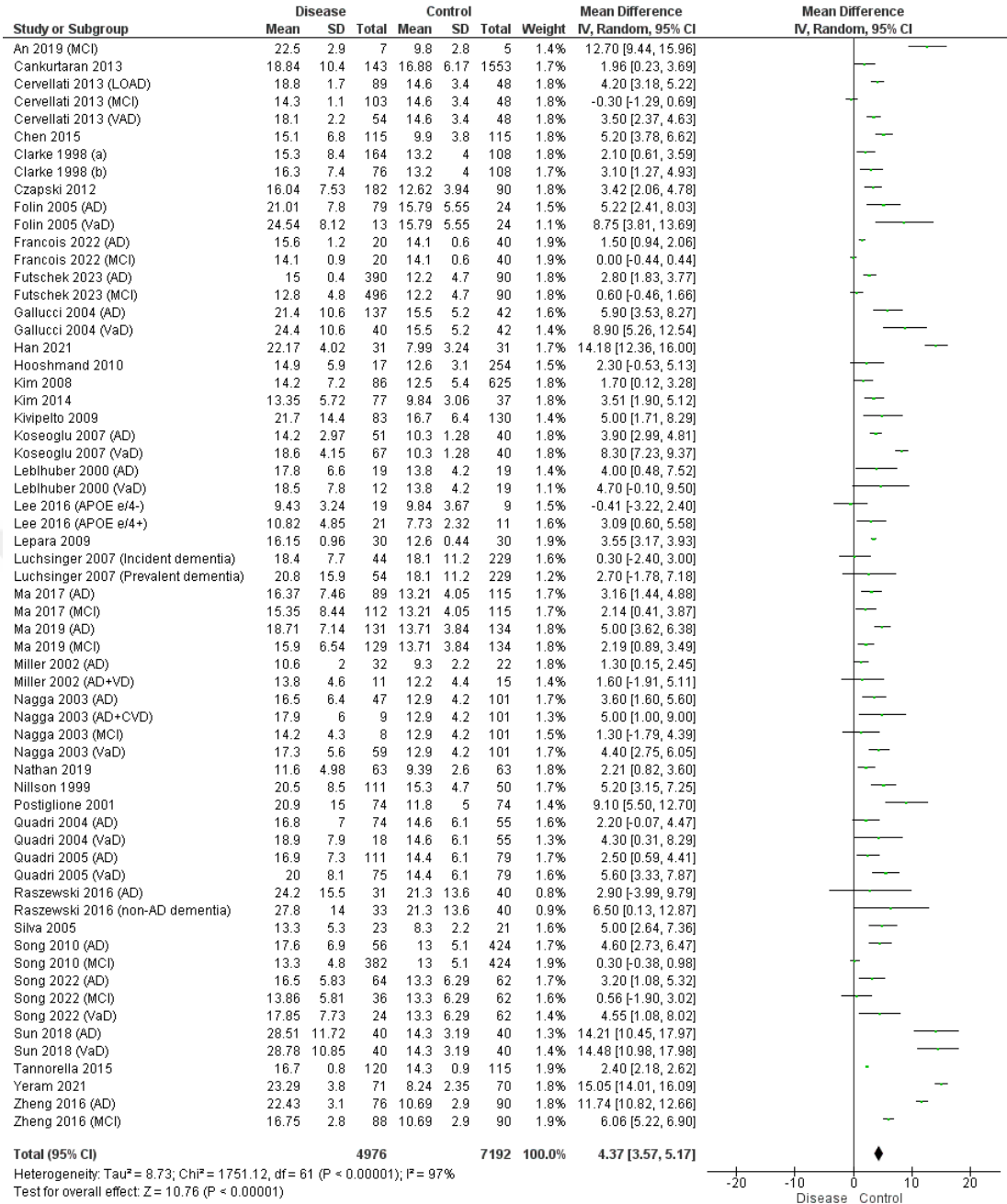


Şekil 3.5.4.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerin serum bazik amino asit düzeyleri.

a) Arjinin amino asidi rastgele etki modeli, b) Histidin amino asidi rastgele etki modeli. c) Lizin amino asidi rastgele etki modeli.

3.5.5. Diğer Amino Asitler

Çalışmalar arasında ortak olarak incelenen bazı diğer, fizyolojik açıdan önem teşkil eden amino asitlerin de metaanalizleri gerçekleştirilmiştir. Alzheimer hastalığı veya Alzheimer hastalık riski taşıyan bireylerin incelendiği çalışmalarda homosistein, ornitin, sitrulin ve taurin düzeylerinin de sıklıkla ölçüldüğü görülmüştür. Elde edilen kümülatif verilere göre homosistein düzeyleri için 4976 Alzheimer hastası veya ilişkili demansı olan veya risk taşıyan bireyler ve 7192 sağlıklı bireyden elde edilen veriler incelenmiş ve çalışmalar arası yüksek heterojenite gözlenmiştir (τ^2 : 8.73, I^2 : %92). Rastgele etki modeli değerlendirmelerine göre serum homosistein düzeyleri Alzheimer hastalığı veya ilişkili demans ve kognitif bozukluk durumlarında anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.000001$, Ortalama fark: 4.37) (Şekil 3.5.5.1.).

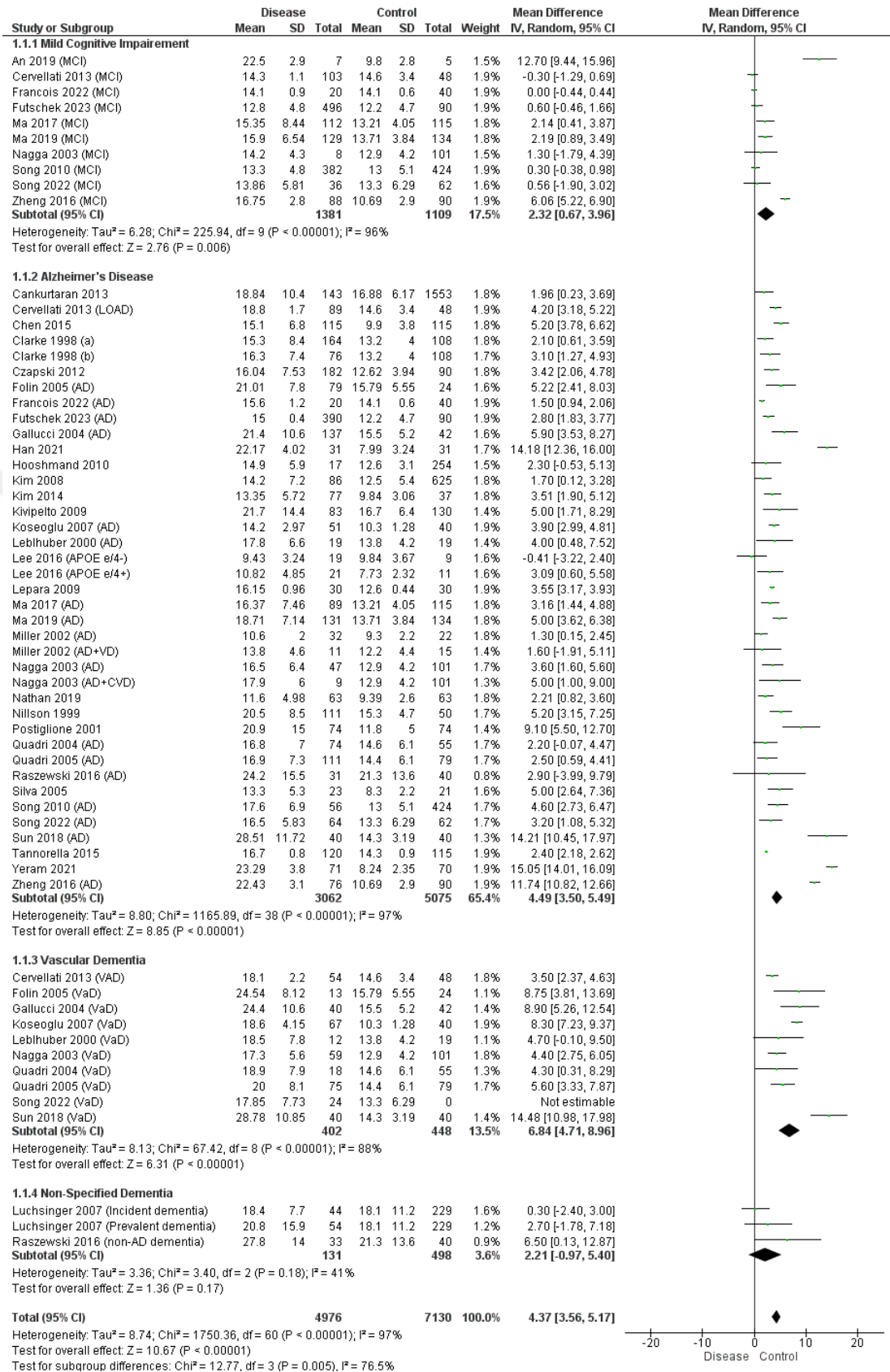


Şekil 3.5.5.1. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerde serum homosistein düzeyleri rastgele etki modeli.

Alzheimer hastalığı ve ilişkili kognitif problemleri olan bireylerde gerçekleştirilen homossitein kümülatif meta-analizinde görüldüğü üzere, Alzheimer, kognitif bozukluk, vasküler demans ve spesifik olmayan demans olamk üzere çalışmalarda alt gruplar olduğu saptanmıştır. Her bir alt grup için alt grup analizi için yeterli sayıda çalışma bulunması nedeniyle alt grup metaanalizi gerçekleştirilmiştir. Alt grup analizinde göre sorasıyla kognitif

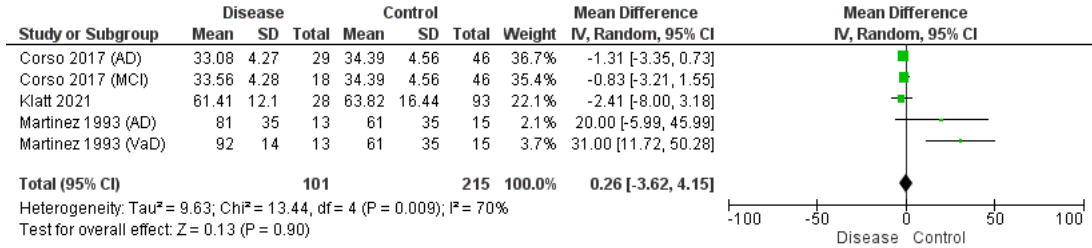
bozukluk ($p:0.008$, Ortalama fark: 2.32), Alzheimer hastalığı ($p<0.00001$, Ortalama fark: 4.49) ve vasküler demans ($p<0.00001$, Ortalama fark: 6.94) alt gruplarında hasta ve sağlıklı bireyler arasındaki homosistein düzeyi farkı artmaktadır. Ancak spesifik olmayan demans alt grubunda homosistein düzeyleri hasta ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bulunmamıştır ($p:0.17$) (Şekil 3.5.5.2.).

Ornitin düzeyleri için 101 Alzheimerlı veya ilişkili kognitif probleme sahip birey ve 215 sağlıklı bireyden elde edilen sonuca göre gruplar arası heterojenite saptanmış ($\tau^2: 9.63$, $I^2: \%70$) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre ornitin düzeyleri gruplar arası fark göstermemiştir ($p: 0.90$). Sitrülin düzeyleri 75 Alzheimerlı birey ve 185 sağlıklı bireyde incelenmiş ve gruplar arası heterojenite saptanmış ($\tau^2: 8.84$, $I^2: \%50$) ve gerçekleştirilen rastgele etki modeline göre sitrülin düzeyleri Alzheimer grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p: 0.01$). Elde edilen verilere göre taurin düzeyleri 54 Alzheimerlı birey ve 123 sağlıklı bireyde incelenmiş ve serum taurin düzeyleri gruplar arası farklılık göstermemiştir ($p:0.12$) (Şekil 3.5.5.3.).

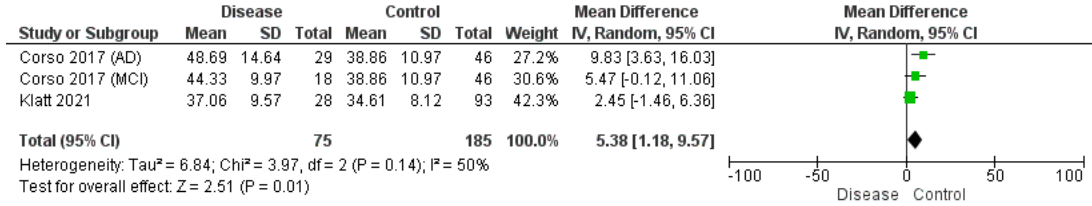


Şekil 3.5.5.2. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerde serum homosistein düzeyleri alt grup analizi.

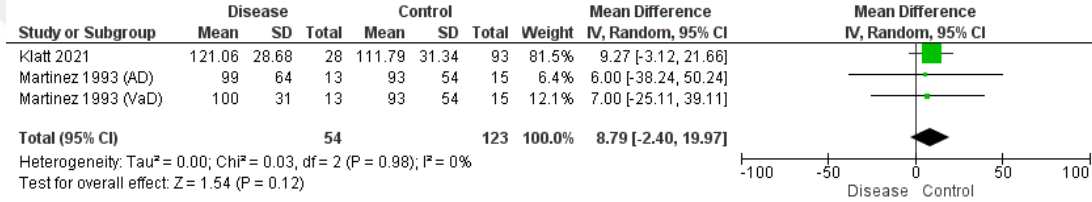
a. Ornitin



b. Sitrülin



c. Taurin



Şekil 3.5.5.3. Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu bireylerde fizyolojik önem teşkil eden diğer amino asitlerin serum düzeyleri.

a) Ornitin amino asidi rastgele etki modeli. b) Sitrülin amino asidi rastgele etki modeli. c) Taurin amino asidi rastgele etki modeli.

4. TARTIŞMA

Bu doktora tezinde gerçekleştirilen kapsamlı meta-analiz çalışması ile depresyon, DEHB, OSB, Parkinson ve Alzheimer gibi nörolojik problemler ile hem neden-sonuç ilişkisi kurulabilecek hem de tedavi sürecine katkı sağlayabilecek amino asitlerin, serumdaki değişiklikleri kümülatif olarak analiz edilmiş ve ilgi çekici sonuçlara ulaşılmıştır. Depresyon hastalarında nörotransmitter sistemi için kilit role sahip triptofan ve glutamin amino asitlerinin anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür.

Triptofan serotonin prekürsörüdür ve esansiyel bir amino asittir. Triptofanın önerilen minimum günlük alımı kilogram (kg) başına 4 miligramdır (mg) (Lupton vd., 2002). Ancak gerçekleştirilen “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES) çalışmasından elde edilen verilere göre Amerika’da ortama günlük diyet alımı 826 mg ile diyetle alınması gereken minimum miktarın oldukça üzerinde bulunmuştur (Lieberman vd., 2016). Ancak bir amino asidin diyetle alım miktarı o amino asitten bireylerin yeterince faydalanabildiği anlamına gelmemektedir. Triptofanın yalnızca yeterli alımı değil, kanda diğer amino asit profili ile birlikte konsantrasyonu da triptofanın kan beyin bariyerini geçebilmesi açısından önem teşkil etmektedir. Bu geçiş için aktif forma dönüşmesini (5-HT) katalize eden enzim triptofan hidroksilazın efektif olarak çalışabilmesi insülin direnci, B6 vitamin eksikliği, magnezyum eksikliği gibi faktörlere bağlı olabilmektedir (Papakostas vd., 2012).

Triptofandan zenginleştirilmiş hidrolize protein takviyesinde akut stresin rahatlatılmasında etkili olduğu ancak kognitif performansı etkilemediği görülmüştür (Firk ve Markus 2009). Depresif bozukluklarda 200 mg triptofan, 8 mg B6 ve 8 mg nikotinamid ile birlikte uygulamasının plasebo kontrole göre etkisi değerlendirildiğinde “Center for Epidemiologic Studies Depression Scale” ve “Profile of Mood State Depression Scale” puanlarında anlamlı ölçüde iyileşmeler gözlenmiştir (Tsujita vd., 2019).

Bir başka çalışmada ailesel depresyon öyküsü olan bireylere günlük 1 gram (g) triptofan verip plaseboya göre duygu durumları ve sosyal davranışları incelenmiştir. Bu takviye uygulaması ile anlamlı bir değişim saptanmadığı görülmüştür (Hogenelst vd., 2015).

Depresyonlu hastalarda glutamaterjik değişikliklerin anlaşılabilmesi için gerçekleştirilen proton manyetik rezonans (^1H -MRS) spektroskopisi ile beyin glutamat ve glutamin seviyelerini inceleyen çalışmalarının meta-analizi ile ulaştığımız sonuçlar örtüşmektedir. Depresyonlu hastalar ^1H -MRS sonuçları kontrollerle karşılaştırıldığında medial prefrontal kortekste glutamin düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlenmiştir (Moriguchi vd., 2019). Beynin

bu bölgesinin özellikle bilişsel süreçte, duyguların düzenlenmesinde, motivasyonda ve sosyalleşme üzerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Media prefrontal kortekste işlev bozukluğu, depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni, otizm spektrum bozuklukları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve bağımlılık gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda bulunmuştur (Xu vd., 2019). Glutamin seviyelerinin bu bölgede düşük olması bu bölgedeki glutamaterjik stimülatör nöronların aktivitesini etkileyebilir. Beslenme ile hastaların duygu durumlarının etkilenebileceğini gösteren ilk çalışmalardan biri olan 1993 yılında Young ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ilik nakli yapılan hastalar, standart total parenteral beslenme ve glutamin içeren total parenteral beslenme (+ 40 g glutamin) olarak randomize edilmiştir. Gerginlik, depresyon, öfke, dinçlik, yorgunluk ve kafa karışıklığı gibi duygu durumlarını değerlendirilen duygu durumu anketi sonuçlarına göre glutamin alan grubun duygu durumunda kontrole göre anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır (Young vd., 1993). Birçok farklı hayvan çalışmasında glutamin takviyesinin antidepresan etkiler ve bilişsel iyileşme etkileri gösterdiği ve glutamin takviyesinin depresif bozukluk veya hafif bilişsel bozukluklarda görülen komorbid hipoaktif glutamaterjik nörotransmisyonu, glutamaterjik nöronal aktivitenin normal düzeye getirilmesini sağlayarak iyileştirdiği görülmüştür (Baek vd., 2019; Dos Santos Quaresma vd., 2020; Lee vd., 2013; Son vd., 2018). Sonuçlar glutamin takviyesinin depresif bozukluklarda etkili olabileceği yönündedir ancak glutamin takviyesinin depresif ve duygu durum bozukluklarında etkisi ile ilişkili klinik çalışmalarda önemli bir eksiklik vardır. Gelecekte gerçekleştirilecek takviye çalışmaları ile glutamin takviyesinin etkileri açıklığa kavuşturulmalıdır.

Bununla birlikte meta-analizimizin bir diğer önemli sonucu ise depresif hastalarda serum glutamat düzeylerinin sağlıklı gruba kıyasla yüksek bulunmuş olmasıdır. Yukarıda bahsedilen hipoaktif glutamaterjik nöron aktivitesinin yanı sıra depresif bozukluklarda yüksek düzeylerde glutamat salınımının nörotoksik etkiler gösterdiğini bildiren çalışmalar da vardır (Rubio-Casillas ve Fernández-Guasti 2016). Bir glutamat reseptörü olan NMDA reseptör antagonizmi ile nükleus akumbensta 5-HT, dopamin ve norepinefrinin ekstraselüler seviyelerini artırmıştır. Bu durum glutamaterjik aktivitenin azaltılmasının antidepresan aktivite gösterebileceği düşündürmektedir (Yan vd., 1997). Çalışma sonuçlarımızın glutamin düzeyleri azalırken, glutamat seviyelerinin artışı göstermesi aynı zamanda glutaminin glutaminaz ile glutamat sentezi için kullanılmış olabileceğini de işaret etmektedir. Ancak görüldüğü üzere depresif bozukluklarda glutamin-glutamat yollarının etkileri yeterince açık değildir. Glutamaterjik sistem ile depresif bozukluklardaki ilişkinin anlaşılabilmesi için daha kapsamlı klinik çalışmalara ve bu çalışmaların kümülatif değerlendirildiği meta-analizlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda depresif bozukluklarda serum düzeylerinin azaldığı ve azalma eğiliminde olduğu görülen diğer iki amino asit ise DZAA grubundan lösin ve valindir. Özellikle son yıllarda bilinirliği ve kullanımı toplum tarafından artmakta olan DZAA takviyeleri ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (Ayça vd., 2018). Özellikle kolay alım için içeceklere veya öğünlere eklenen DZAA, yaşlılarda veya protein ihtiyacı artmış olan sporcular gibi diğer gruplarda protein alımını artırmaya yönelik bir stratejidir. Lösin, rapamisin kompleksi 1'in (mTORC1) yoluyla protein sentezini uyardığından (Buse ve Reid 1975), lösin alımı veya genel olarak DZAA takviyesinin iskelet kası kütlesini etkili bir şekilde artırılmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Bir meta-analiz çalışması, lösin takviyesinin, plaseboya kıyasla miyofibriler protein sentezini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Murphy vd., 2016). Bir diğer meta-analiz, DZAA açısından zengin takviyenin, sarkopenili yaşlı bireylerde kontrol diyetiyle karşılaştırıldığında kas kütlesini, kas gücünü ve fiziksel performansı önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Bai vd., 2021).

Öte yandan lösin, mTORC1 sinyalini artırdığından ve insülin reseptör substrat-1'in (IRS-1) fosforilasyonu yoluyla insülin sinyal iletiminin baskılanmasını sağlayabilir ve insülin direncini olumsuz etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, DZAA'ların serum seviyeleri obez ve diyabetli bireylerde artma eğilimindedir. Gözlemsel bir çalışma, DZAA'nın serum konsantrasyonlarının, insülin direnci belirteci "Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance" (HOMA-IR) ile pozitif korelasyon gösterdiğini göstermiştir (Badoud vd., 2014, Lynch ve Adams 2014). Ancak Tip 2 diyabetli yaşlı bireylerde DZAA takviyesinin insülin direnci kas kütlesi gibi parametreler üzerindeki etkisi değerlendirilirken depresif semptomlar üzerindeki etkileri de incelenmiş ve yaşlı tip 2 diyabetli bireylerde DZAA takviyesinin depresif semptomları iyileştirebileceği görülmüştür (Matsuda vd., 2022). Bir diğer çalışmada da DZAA'ların diyet alımı ile depresyon ve anksiyete olasılık oranı arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (Koochakpoor vd., 2021).

Vücuda alınan triptofanın yalnızca küçük bir kısmı anabolik işlemlerde kullanılırken, büyük çoğunluğu triptofanın parçalanmasıyla kinurenin ve diğer metabolitlere metabolize edilir. Kinerenin yolağı, iltihaplanma, bağışıklık tepkisi ve uyarıcı nörotransmisyonunda rol oynamaktadır. Kinurenin seviyeleri depresyon ve şizofreni gibi çeşitli psikiyatrik ve zihinsel sağlık bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak kinurenin metabolizması ile inflamatuvar yanıtlar arasındaki yakın ilişki nedeniyle diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda öne çıkmaktadır. Periferik dokulardaki kinurenin yolağına ait enzimlerin seviyeleri beyindekinden çok daha yüksek olduğundan, bunların kinurenin yolağına olan katkısının hem lokal hem de sistemik sonuçları olabilmektedir (Cervenka vd., 2017).

DZAA takviyesi ile nörolojik problemler arasındaki ilişki karmaşıktır. Çünkü DZAA'lar, kan-beyin bariyerini geçmek için depresyonla ilişkili serotoninin öncüsü olan triptofan ile rekabet ederken (Fernstrom 2005) aynı zamanda lōsin, triptofanı kinurenine metabolize eden kinurenin aminotransferazı inhibe eder (Han vd., 2009). Bu nedenle DZAA'lerin varlığı kinurenin yolağının inhibisyonu için faydalı bir etki gösterirken bir yandan da beyin fonksiyonları ile doğrudan ilişkili nörotransmitter prekürsörü amino asitler ile kan-beyin bariyerinden geçiş sırasında yarışır. Bu nedenle DZAA'lerin depresif bozukluklar ve diğer nörolojik problemler üzerindeki etkileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lōsin ile birlikte metiyonin, histidin, glutamin, lōsin, sistein ve 3-hidroksikinurenin varlığında da kinurenin aminotransferaz aktivitesi önemli ölçüde azalır (Han vd., 2009). Gerçekleştirdiğimiz meta-analizde histidin seviyelerinin de depresif bozukluklara sahip kişilerde azaldığı görülmüştür. Merkezi sinir sisteminde uyku-uyanıklık döngüsü, iştah, stres tepkisi ve hafıza gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen histamin, histidin dekarboksilaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla esansiyel bir amino asit olan histidin'den sentezlenir (Panula vd., 2015). PET kullananılarak değerlendirilen depresyonlu hastalarda, histamin H1 reseptörü bağlanması bir azalma olduğunu bildirmiştir (Chen vd., 2011). Diyetle histamin takviyesi, histamin dekarboksilaz geni susturulmuş farelerde serum histamin seviyelerinin önemli oranda artmasına ve beyin histamin konsantrasyonunun da 4 kat artmasına neden olmuştur. Bu araştırma normalde vücutta histidinden üretilen histaminin üretilmemesi durumunda takviyesi ile plazma histamin seviyelerinin artışı ve plazmadaki artışın beyin histamin konsantrasyonlarını etkilediğini göstermektedir (Ohtsu vd., 2002).

Bir diğer hayvan modelinde kronik histamin yokluğunun depresyon benzeri davranışlar, hafızada olumsuz etkiler ve anormal uyku-uyanıklık döngülerinde nedensel bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar beyin histamin sisteminin depresyon, bilişsel bozukluklar ve uyku bozuklukları gibi problemler için terapötik bir hedef olabileceğini göstermektedir (Yamada vd., 2020). Hemen hemen tüm striatal çıkış nöronları postsinaptik H3 reseptörü içermektedir ve bazal gangliyonların işleyişini birçok düzeyde etkileyebilir. Bazal gangliyonlar birçok önemli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukta merkezi olarak yer aldığından, tedavisinde H3 reseptörlerini hedef alan ilaçların terapötik potansiyeli olabileceği belirtilir (Ellenbroek ve Ghiabi 2014). Ancak histamin H3 ve H4 reseptörlerine yönelik agonist veya antagonist tedavilerin nörolojik hastalıklar üzerindeki etkisi hala yeterince açık değildir ve çalışmalar arası çelişkiler mevcuttur (Hsieh vd., 2010).

Meta-analizimizde ulařtıđımız depresyon hastalarında histamin düzeyi dűřűklűđű de bir neden-sonuç iliřkisini iřaret etmektedir. Ancak bu histamin takviyesinin veya histeminden zengin gıdaların tűketimini cesaretlendirilmemeli, yalnızca depresyon patofizyolojisinde histidin ve histaminin rolűne yűnelik çıktılar olarak kabul edilmedilir. űnkű histamin aynı zamanda bir dizi istenmeyen reaksiyona neden olabilen bir gıda intoleransı olan histamin intoleransına neden olabilir. Sađlıklı kiřilerde diyetle alınan histamin, amin oksidazlar tarafından hızla detoksifiye edilebilirken, dűřűk diamin oksidaz aktivitesine sahip kiřiler histamin toksisitesi riski altındadır. Azalan diamin oksidaz aktivitesine bađlı olarak bozulmuř histamin yıkımı ve bunun sonucunda ortaya çıkan histamin fazlalıđı, alerjik reaksiyonlara benzer semptomlara neden olabilir (Maintz ve Novak 2007). Bu nedenle ulařılan sonuçlar her yűnűyle deđerlendirilmelidir.

Meta-analizimizde DEHB olan bireylerde amino asit profilinin belirlenmesine yűnelik sistematik arařtırmalar sonucunda, literatűrűn DEHB’de yalnızca aromatik amino asitler olan fenilalanin, tirozin ve triptofan űzerinde yođunlařtıđı ve diđer amino asit dűzeylerini deđerlendiren yeterli sayıda çalıřma olmadıđı gűrűlműřtűr. Aminoasitlerin birbirleri ve beyin sađlıđı űzerindeki yakın etkileřimleri nedeniyle DEHB patogenezinde ve tedavi sűrelerinde diđer amino asitlerin de incelenmesi bűyűk űnem teřkil etmektedir. Bununla birlikte çalıřmalar triptofan metabolizmasında ara metabolitler olan kinurenin yolađı metabolitlerinin de sıklıkla incelendiđini gűstermektedir. Meta-analiz sonucunda aromatik amino asit dűzeylerinden hiçbiri gruplar arası anlamlı bulunmamıřtır. Ancak kinurenin seviyelerinin DEHB’li bireylerde artma eđiliminde olduđu gűrűlműřtűr. Bu da yukarıda da deđinildiđi űzere, triptofan yıkımının artması ve kinurenin dűzeylerinin artıřının nűrolojik problemlerdeki olumsuz rolűne iřaret eder. Literatűrde gerçekleřtirilen birçok çalıřma da kinurenin yolađının DEHB’uunda yeni ve kritik bir tedavi hedefi olabileceđi yűnűndedir (Predescu vd., 2024).

Otizm ile iliřkili gerçekleřtirdiđimiz sistematik arařtırma ve meta-analiz sonuçları, literatűrde çok sayıda çalıřmanın OSB’de amino asitlerin rolűne odaklandıđını gűstermektedir. Ancak toplam 28 farklı OSB çalıřmasını dahil ettiđimiz kapsamlı analizlerimizde hiçbir amino asit dűzeyi için gruplar arası anlamlı fark bulunmamıřtır. Bu durum OSB’de çalıřmalar arası farklılıkların yűksekliliđinden kaynaklanıyor olabilir. Her bir amino asit için serum seviyelerinin hem azaldıđını hem de arttıđını gűsteren çok çeřitli çalıřmalar mevcuttur ancak meta-analiz sonucumuzun gűsterdiđi űzeri bu sonuçlar yeterince gűvenilir deđildir. Bu nedenle OSB’li bireylerde herhangi bir amino asit takviyesinin kullanımında veya diyet protokollerinin uygulanmasında temkinli olunması gerekmektedir. Çalıřmalarda hastalıđın klinik durumuna gűre alt grup analizlerinin yapılmaması çalıřmalar

arası büyük sonuç farklılıklarına neden olarak meta-analiz sonuçlarının anlamlı bir sonuca ulaşmamasının nedeni olmuş olabilir. Özellikle OSB gibi hastalıklarda hastaların klinik olarak hastalığın farklı evrelerde olabileceği (Küçük vd., 2018) göz önünde bulundurulmalı ve alt grup analizleri ile bu hastaların amino asit profilleri değerlendirilmelidir.

Bununla birlikte ilerde gerçekleştirilecek çalışmalar, amino asitlerin nörotransmitterler üzerinden OSB'deki rolünün aydınlatılması önemlidir. Zira OSB, GABAerjik sistemin aktif rol oynadığı bir nörolojik bozukluktur. OSB'de glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerin rol oynadığı ortak bir patofizyolojik mekanizma olabileceği düşünülmektedir (Horder vd., 2018). OSB hastalarının postmortem beyin dokusu incelemelerinde, glutamat ve GABA reseptörlerinin ekspresyonunda farklılıklar olduğunu gösterilmiştir (Blatt ve Fatemi 2011). Ayrıca OSB'li çocuklarda beyin farklı bölgelerinde GABA'nın downregülasyonu gözlemlenmiştir (Gaetz vd., 2014; Kubas vd., 2012). OSB hastalarının korteksinde GABA-a ve GABA-b reseptörlerinin konsantrasyonu azalmıştır (Heaney ve Kinney 2016). OSB'li bireylerin amigdala-hipokampus bölgelerinde glutamat/glutamin oranının yüksek olduğunu vurgulanırken, Horder ve diğerleri (2014) OSB'li hastalarda subkortikal glutamat/glutamin oranının düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, OSB beyin glutaminerjik düzensizliği olarak tanımlanabilir. Ayrıca beyindeki aşırı oksidatif stres, OSB'li hastaların beyincik ve temporal korteksindeki glutatyon düzeylerinde azalma (McBean, 2017) ile karakterize edilen OSB gelişimine katkıda bulunur.

Bununla ilişkili olarak literatürde N-asetil sistein takviyesinin OSB'li çocuklar üzerindeki etkisini değerlendiren 5 çalışma ile gerçekleştirilmiş bir meta-analiz mevcuttur. Bu metaanalizin sonuçları, 8-12 haftalık N-asetil sistein takviyesinin OSB'li çocuklarda "Anormal Davranış Kontrol Listesi" ve "Sosyal Duyarlılık Ölçeği" skorlarında anlamlı iyileşmeler sağlayabileceği yönündedir. N-asetil sisteinin bu etkilere sahip olmasının nedeni, doğal amino asit L-sistein türevi olan N-asetil sisteinin glutatyon sentezinde rol oynaması olabilir (Lee vd., 2021b). Glutatyon, nöronal glutamat için fizyolojik bir rezervuardır ve glial hücreler ile glutaminerjik nöronlar arasındaki glutamat-glutamin dönüşüm dengesi, sinaptik uyarılabilirliği desteklemektedir (Koga vd., 2011; Sedlak vd., 2019). OSB'nin glutatyon eksikliği ile karakterize olduğu ve beyindeki glutamat-glutamin düzensizliği nedeniyle N-asetil sisteinin, OSB tedavisinde yüksek bir potansiyele sahip olduğunu ileri süren görüşler mevcuttur (Lee vd., 2021b).

Ancak OSB'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamaması nedeniyle amino asitlere ilişkin destekleyici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için de daha fazla araştırma gerekmektedir.

Literatürde OSB’li bireylerde özellikle omega-3, çinko, D vitamini, B12 takviyesi ve glutensiz-kazeinsiz diyet uygulamalarının olumlu sonuçlar gösterdiğine yönelik çalışmalar da mevcuttur (Sathe vd., 2017; Siracusano vd., 2020). Gelecekte gerçekleştirilecek kapsamlı klinik çalışmalar ve bu çalışmaların meta-analizleri ile oluşturulacak rehberler ile OSB’li bireylerde amino asit eksikliklerinin ve metabolizmasındaki bozuklukların daha detaylı tayini, bu yönde gerçekleştirilebilecek takviye ve beslenme desteklerinin saptanabilmesinde öncü rol oynayacaktır. Amino asitlerin ilişkili oldukları yolaklarda yer alabilmeleri için ihtiyaç duydukları kofaktörlerin de nörolojik hastalıkların patogenizinde rolü olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuçlarımız, Parkinson hastalarında valin, prolin, ornitin ve homosistein düzeylerinin arttığını, aspartat, sitrülün, lizin ve serin düzeylerinin ise anlamlı olarak azaldığını göstermektedir. Ayrıca alanin ve histidin düzeyleri Parkinson hastalığı gelişimi ile değişme eğilimindeydi.

Bir başka meta-analiz çalışması, Parkinson hastalarında aspartat, serin, triptofan ve lizin düzeylerinde azalma ve prolin ve homosistein seviyelerinde artış gözlemlemiştir (Jiménez-Jiménez vd., 2020). Ancak literatür kayıtlarımıza ve analizlerimize göre bizim sonuçlarımız ile bu meta-analiz sonuçları arasında önemli farklılıklar vardır. Sistemik araştırmamız Parkinson hastalarının amino asit profili hakkında daha erişilebilir ve güncel verilerle sonuçlanmıştır. Çalışmamız ve bu meta-analiz arasında artmış prolin ve homosistein düzeyleri ve azalmış aspartat, serin ve lizin düzeyleri gibi bazı ortak sonuçlar vardır. Ancak çalışmamızda ek olarak ornitin, valin anlamlı olarak artmış ve sitrülün düzeyi anlamlı olarak azalmıştır.

Daha önce de belirttiğimiz gibi kan-beyin bariyeri boyunca belirli amino asit grupları için aynı taşıyıcı sistemin kullanılması, amino asit seviyeleri arasındaki dinamik etkileşime de katkıda bulunur. Örneğin, DZAA'lar, metiyonin, fenilalanin, triptofan, tirozin, histidin, treonin ve glisin, Büyük Nötr Amino Asit Taşıyıcı 1 aracılığıyla kan ve beyin arasında çift yönlü olarak taşınır. Benzer şekilde, arginin, lizin ve ornitin, Katyonik Amino Asit Taşıyıcı-1 aracılığıyla çift yönlü olarak taşınabilir. Glutamat, kendi taşıyıcı sistemi veya aspartat ile paylaştığı Anyonik Amino Asit Taşıyıcı Sistemi X/EAA T 1-3 aracılığıyla beyne taşınabilir (Smith vd., 2006, Zaragoza 2020).

Son yıllarda DZAA'nın nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkileri konusunda önemli bir tartışma ortaya çıkmıştır. Bazı araştırma grupları, DZAA'ların beyin ve bilişsel işlev üzerindeki yaşlanma etkileri için faydalı olduğunu düşünürken, bu amino asitlerin

nörodejeneratif hastalıklardaki rolüne ilişkin farklı hipotezler vardır. Bunlardan ilki, nörotransmitterlerin üretiminde doğrudan rolü olan triptofan ve tirozin gibi nötr amino asit alımında DZAA'ların rolüdür. Bu hipoteze göre, DZAA'lar kan-beyin bariyerinden nötr amino asitlerle aynı taşıyıcılar yoluyla beyne aktarıldığından aromatik amino asitlerin beyne taşınmasını engelleyebilir ve 5-Hidroksitriptofan ve dopamin sentezinde olumsuz sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir. Kümülatif sonuçlarımız, Parkinson hastalığı grubunda valin seviyesinin anlamlı olarak arttığını, ancak izolösin ve lösin açısından önemli ölçüde değişmediğini göstermiştir.

Yüksek plazma DZAA düzeylerinin düşük merkezi 5-hidroksitriptofan düzeylerine yol açtığı bildirilmiştir. DZAA'larla zenginleştirilmiş yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı bir diyetle beslenen sıçanlarda anksiyete benzeri davranış değişiklikleri gözlenmiştir (Coppola vd., 2013). Egzersiz sırasında oral DZAA takviyesinin beyin katekolamin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Choi vd., 2013). Başka bir çalışmada ise DZAA takviyesi ile beyindeki tirozin ve dopamin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (Le Masurier vd., 2006). Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, DZAA takviyesinin dopamin düzeyleri üzerindeki etkisini plazma prolaktin düzeyleri üzerinden değerlendirdiklerinde, DZAA takviyesinin dopamin düzeylerini baskılayarak prolaktin salgısında artışa neden olabileceği gösterilmiştir (Neuhaus vd., 2009). Ayrıca çalışmalarda kullanılan DZAA takviyeleri kısa süreli etkiler göstermekte olup, uzun süreli çalışmalarda yıllarca DZAA tüketimi durumunda nörotransmitter düzeylerinin nasıl etkileneceği bilinmemektedir (Yoo vd., 2022).

Ancak konu ile ilgili tam aksi çalışma sonuçları da söz konusudur. Whey protein takviyesinin Parkinson hastalarındaki etkisini değerlendiren bir çalışma whey protein takviyesinin serum homosistein seviyelerini düşürdüğü ve glutatyon seviyelerini artırdığını göstermiştir. Ancak aynı çalışma Parkinson hastalarının klinik semptomlarında herhangi bir değişiklik göstermemiştir (Tosukhowong vd., 2016). Yakın zamanda gerçekleştirilen bir hayvan modelinde, Parkinson hastalığının mikrobiyotada değişiklikler gözlendiği ve bunun periferik DZAA seviyelerinde düşüklüğe sebep olduğu belirtilmiştir. Hayvanları yüksek DZAA diyetiyle beslediklerinde, Parkinson hastalığı grubunda inflamasyonda, motor ve motor olmayan işlev bozukluklarında ve dopaminerjik nöron bozukluğunda iyileşmeler bulunmuştur (Yan vd., 2022).

Cells dergisinde 2022'de yayınlanan transgenik farelerle yapılan bir çalışma, DZAA metabolizmasının Alzheimer hastalığı modelinde bozulduğunu ve günlük DZAA alımının azaltılmasının Alzheimer ile ilişkili patolojiyi ve bilişsel gerilemeyi hafiflettiğini belirtmiştir.

Aynı çalışma DZAA'lar ile Alzheimer hastalığı ilerlemesi arasında potansiyel bir bağlantının altını çizmektedir (Siddik vd., 2022).

Ayrıca, Alzheimer hastalığı modeli üzerine yapılan bir hayvan çalışmasında gösterildiği gibi, yüksek yağlı bir diyetle DZAA tüketimi nörolojik bozukluk için önemli bir faktör olabilir. Yüksek DZAA içeren yüksek yağlı diyetle beslenen fareler, daha yüksek tau nöropatolojisi gösterdi ve hayvanların yalnızca 4/13'ü hayatta kaldı. Düşük DZAA diyetiyle beslenen farelerde daha yüksek treonin ve triptofan kortikal seviyeleri görüldü (Tournissac vd., 2018). 2023'te yakın zamanda yapılan bir çalışmada, lösin bakımından zengin $\alpha 2$ glikoprotein, Parkinson hastalığında sistemik inflamasyonun bir biyolojik belirteci olduğu bildirilmektedir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup ayrıca Charlson komorbidite indeksi, C-Reaktif Protein düzeyi ve demans ile korele bulunmuştur (Ohmichi vd., 2023). Bu sonuçlar DZAA seviyelerinin Parkinson hastalığındaki rolünün anlaşılması için daha kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuçlarımız, Parkinson hastalığı grubunda prolin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak alanin ve glisin düzeylerinin değişmediğini gösterdi. Prolin, kollajen proteinlerindeki amino asitlerin üçte birini oluşturur ve kolajen de vücut proteinlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Prolin seviyesindeki artışı anlamak için vücudun stres tepkisinin incelenmesinde fayda vardır. L-prolin, kimyasal bir şaperon rolüne sahiptir, endoplazmik retikulum stresine sebep olan proteinin açılmasını veya yanlış katlanmasını önleyebilir, ancak aynı zamanda yüksek düzeylerde sinirsel aktivite için zararlı olabilir.

L-prolin metabolizması, Parkinson, Alzheimer gibi protein agregatlarının oluşumuyla ilişkili nörodejeneratif hastalıkların gelişimiyle ilişkili olabilir. Bu hastalık süreçlerinde rol oynayan enerji metabolizması disfonksiyonu, glutamat eksitotoksitesisi ve oksidatif stress gibi ortak mekanizmalar vardır (Nagaoka vd., 2020).

Prolin katabolizması süreci, mitokondriyal matristeki prolin dehidrojenaz (PRODH) tarafından prolinin pirolin-5-karboksilata (P5C) dönüştürülmesini içerir. Bu, nöronlarda önemli bir uyarıcı nörotransmitter olan ve glutamin, GABA ve mitokondriyal TCA döngüsü ara maddelerinin öncüsü olan NAD'ye bağımlı P5C dehidrojenaz (P5CDH) yoluyla glutamat üretir. Öte yandan glutamat, P5C sentaz (P5CS) aracılığıyla bir P5C ara ürününe dönüştürülebilir ve ayrıca P5C redüktazlar (P5CR'ler) aracılığıyla proline indirgenebilir. İnsan ve hayvan modellerinde prolin metabolizma yolunda yer alan tüm enzimlerin nörolojik veya psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Guo vd., 2018; Li vd., 2021; Liu vd., 2009). Özellikle vitamin B6 ve B12 eksikliğinde metilasyon mekanizmalarının bozulması

nedeniyle, B grubu vitaminleri prolin metabolizması ve hiperhomosisteinemi için önemlidir. Ayrıca nöral metabolizmanın bir parçası olarak prolin, L-glutamatın metabolik öncüsü olarak işlev görme kapasitesine sahiptir (Cohen ve Nadler 1997). PRODH geni susturulmuş farelerde, L-prolinin sitozolik birikiminin, glutamat dekarboksilaz blokajı yoluyla GABAerjik iletimi bozduğu gösterilmiştir. Normal fizyolojik koşullarda prolin L-glutamat sentezini indükler ve glutamatın GABA'ya dönüştürülmesini sağlayan glutamat dekarboksilaz enziminin inhibitörü olarak görev yapar (Crabtree vd., 2016). Bu nedenle yüksek prolin seviyeleri, GABA nörotransmitterinin sentezini azaltırken ve L-glutamat birikimine neden olabilir ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (Patriarca vd., 2021). Öte yandan prolin bu metabolik yollardaki başka bozukluklar nedeniyle glutamat veya kollajen sentezine katkıda bulunamazsa birikebilir. Fonksiyonel olmayan prolin metabolizması Parkinson'daki kas zayıflığının da altında yatan mekanizmalardan biri olabilir. İleriki çalışmalarda prolinin Parkinson hastalığındaki rolü bu yönleriyle de incelenmelidir.

Esas olarak nöral glutamat metabolizması üzerindeki bu eksitotoksositeye bağlı olarak, PRODH veya P5CDH'de genetik defekti olan hastalarda (hiperprolinemi I/hiperprolinemi II) prolin düzeyi normal insanlara göre 10-15 kat daha yüksek olduğundan şizofreni, öğrenme, hafıza, duyu ve motor fonksiyon bozuklukları gibi fenotipler gelişebilir (Clelland vd., 2011; Nagaoka vd., 2020).

İn vitro çalışmalar, PYCR2'den yoksun farklılaşmış nöronların, daha ince nöronal lifler gösterdiğini ve nöron hasarının erken morfolojik özelliklerini gösterdiklerini bildirmiştir (Escande-Beillard vd., 2020). Diğer çalışmalar, hipotalamusta prolinin astrositler tarafından alındığını, laktata dönüştürüldüğünü, bunun daha sonra astrositlerden salındığını ve nöronlar tarafından alındığını ileri sürmektedir (Arrieta-Cruz ve Gutiérrez-Juárez 2016). Ayrıca PRODH eksikliğinde, bozulmuş astroglial regülasyonlara bağlı olarak dopaminerjik sistemin hiperaktivasyonuna yol açabileceğine dair bir hipotez ileri sürülmüştür (de Oliveira Figueiredo vd., 2022).

Literatürde Parkinson hastalarında mTOR sinyal yolunun disregülasyonunda rol oynayan prolince zengin protein 14'ün de upregüle edildiği belirtilmektedir. Parkinson grubunda tam kan düzeyleri ve substantia nigra ekspresyonu sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Serumda prolince zengin protein 14 seviyesinin tespitinin Parkinson hastalığı için bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Jin vd., 2021). Bu bulgulara dayanarak, prolin metabolizmasının incelenmesinin, nörodejeneratif hastalıkların, özellikle Parkinson hastalığının nedenlerinin anlaşılmasında ışık tutucu olacağı düşünülmektedir.

Prolin birikiminin bir diğer nedeni de arjinin-ornitin döngüsüyle ilgili olabilir. Sonuçlarımız Parkinson hastalarının arjinin düzeylerinde azalma olurken, ornitin düzeylerinde anlamlı artış olduğunu gösterdi. Üre döngüsünde ornitin-arjinin transferaz, L-ornitini P5CR yoluyla L-prolinin öncüsü olan P5C'ye dönüştürür (Morris Jr 2002).

İleri evre Parkinson hastalarının ornitin düzeyi, erken evre Parkinson hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ornitin düzeylerinin, putresin, spermin ve spermidin birikimine ve fibril oluşumuna yol açan poliaminleri içeren α -sinüklein proteini ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu protein agregatlarının dopaminerjik nöronlardaki birikimi, Parkinson hastalığının temel gelişim mekanizması olarak kabul edilmektedir (Chang vd., 2022; Ghosh vd., 2017).

Poliaminler 2 ila 4 amino grubu içeren moleküllerdir. Canlı organizmada apoptoz, hücre bölünmesi ve farklılaşması, hücre proliferasyonu, DNA ve protein sentezi, gen ekspresyonu, homeostaz, sinyal iletimi gibi birçok mekanizmada rolleri vardır. Poliamin biyosentezi arjinin ve ornitinden başlar. Arjinin önce ornitine dönüştürülür ve ornitin dekarboksilaz putresin sentezine yol açar. Daha sonra putresin, spermidin ve spermine dönüştürülebilir. Poliamin birikiminin çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Handa vd., 2018).

Ornitin seviyeleri arttığında aktive olabilen başlıca metabolik yollar L-prolin, L-glutamat, GABA, poliaminlerin sentezleri ve üre döngüsüdür (Majumdar vd., 2016). Ayrıca üre döngüsünün aktivasyonu aşırı üre üretimine katkıda bulunabilir ve bu da beyincik, serebral korteks ve beyin sapında ozmolariteyi artırabilir. Ornitine bağlı ozmotik basınç aynı zamanda GABA reseptörlerinin tonik inhibisyonu ile hipokampal bölgedeki plastisiteyi de etkiler (Çelik vd., 2016; Glykys vd., 2008). İn vitro bir çalışma, ozmotik stresin aynı zamanda α -sinüklein birikimine neden olan bir faktör olduğunu göstermiştir (Fragniere vd., 2019).

Proteinojenik olmayan bir amino asit olan homosisteinin, demans, kalp hastalığı ve felç gibi hastalıklarla doğrudan bağlantısı olduğu bilinmektedir. Beklendiği ve meta-analiz sonucumuz ile de onaylandığı üzere, yüksek homosisteinin oksidatif strese ve nöron hücrelerinde DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açması nedeniyle Parkinson hastalığında homosistein düzeyinin anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (Dong ve Wu 2020; Fan vd., 2020). Parkinson hastalarında artan homosistein düzeyleri, frontal kortikal inceltme ve frontal ve posterior-kortikal bölgelerdeki mikroyapısal hasarlar ile ilişkili bulunmuştur (Sampedro vd., 2022).

Meta-analiz sonuçlarımıza göre, Parkinson hastalarında aspartat düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Aspartat, sitrik asit döngüsünde rol oynayan asidik bir amino asittir. Aspartat

ayrıca diğer amino asitlerin üretiminde ve DNA ve ribonükleik asidin (RNA) yapı taşları olan nükleotidlerin sentezinde de rol oynar.

L-aspartatın uyarıcı amino asit taşıyıcıları aracılığıyla sinir hücrelerine taşınabildiğini, veziküllerde depolanabildiğini ve beyin çeşitli yerlerinde Ca^{2+} 'ya bağımlı veziküller ekzositoz yoluyla salınabildiğini gösteren önemli kanıtlar vardır. Bu özelliklere dayanarak L-aspartat, presinaptik açıdan bakıldığında merkezi sinir sisteminde klasik bir nörotransmitter olarak kabul edilme potansiyeline sahiptir (Cavallero vd., 2009). Literatürde N-asetil-aspartatın özellikle strese bağlı beyin hasarı, kognitif bozukluk ve Parkinson hastalığında beyindeki enerji metabolizması için önemli bir metabolit olduğu belirtilmektedir (Griffith vd., 2008; Moffett vd., 2013; Nie vd., 2013; Warepam vd., 2020).

Ayrıca Parkinson hastalarında sitrulin düzeyinin azaldığını saptadık. Sitrulin, toksik amonyağın vücuttan uzaklaştırılmasından sorumlu olan üre döngüsünde sentezlenen, proteinojenik olmayan bir amino asittir. Sitrulin ayrıca kan damarlarının genişlemesi ve kardiyovasküler sağlık için önemli olan nitrik oksit üretiminde de rol oynar. Sitrulin, Parkinson hastalığı bağlamında kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır, ancak felç ve travmatik beyin hasarı gibi diğer nörolojik bozukluklarda nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, kan akışını iyileştirebilen ve beyindeki iltihabı azaltabilen nitrik oksit üretimini artırma yeteneğinden kaynaklanıyor olabilir.

Beyin iskemi gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları için L-sitrulinin potansiyel nöroprotektif yararları üzerine bir araştırma vardır. Önceki çalışmalar, L-sitrulinin sadece nöronal hücre ölümünü engellemekle kalmayıp, aynı zamanda serebral iskeminin neden olduğu hipokampal bölgede kılcıl damar kaybını da önleyebildiğini göstermiştir. L-sitrulinin serebrovasküler fonksiyon üzerindeki koruyucu etkisinin, hipokampustaki endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun düzenlenmesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Yabuki vd., 2013). Ayrıca önemli bir ilişki olarak, bir çalışma sağlıklı bireylerde substantia nigra'daki sitrulinlenmiş proteinlerin yalnızca astrositlerde oluştuğunu ancak Parkinson hastalarının substantia nigrasında sitrulinlenmiş proteinlerin, dopaminerjik nöronlarda da görüldüğünü bildirmiştir. Anormal protein sitrulinasyonu, Lewy cisimcikleri ile ilişkili olabilir (Nicholas 2011).

Meta-analiz sonuçlarımıza göre Parkinson hastalarında lizin ve serin seviyeleri düşük bulunmuştur. Lizin, protein sentezinde yer alan ve dokuların devamlılığı için temel bir amino asittir. Lizin ayrıca enerji metabolizması için önemli olan karnitinin üretiminde ve gen ifadesinin düzenlenmesinde de rol oynar. Parkinson hastalarında histonlarda, alfa-sinüklein-

Lewy cisimciklerinde lizinin asetilasyonunun/deasetilasyonunun bozulduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Asetilasyon/deasetilasyon mekanizmalarındaki bozulma yaşlanmayla yakından ilişkilidir (Guedes-Dias ve Oliveira 2013; Park vd., 2016; Wang vd., 2020).

Serin ise hücre zarlarının önemli bileşenleri olan proteinlerin, nükleotidlerin ve fosfolipitlerin sentezinde rol oynayan nötr bir amino asittir. Serin ayrıca enzim aktivitesinin düzenlenmesinde ve beyindeki kimyasal haberciler olan nörotransmitterlerin sentezinde de rol oynamaktadır (Jiang vd., 2021). Son araştırmalara göre, Parkinson hastalığında rol oynayan bir E3 ubiquitin ligazı olan Parkin, serin biyosentez yolunda yer alan bir enzim olan PHGDH ile etkileşimi yoluyla serin sentezini düzenlemektedir. Parkin bu mekanizmayı bozarak böylece serin sentezini baskılamaktadır (Liu vd., 2020).

Çalışmalar hem Parkinson hem de Alzheimer hastalıklarında L-serinin yolağının önemli olduğunu göstermiştir. Amyotrofik lateral skleroz, üst ve alt motor nöronlarının tahrip edilmesiyle kendini gösteren, yetişkinlerde görülen nörodejenerasyon bozukluğu olan bir Parkinsonizm türüdür. Beta-N-metilamino-L-alanin (L-BMAA), nöronlarda proteinin yanlış katlanmasına ve Alzheimer benzeri demans ve Parkinsonizm semptomlarına yol açar. L-serinin, L-BMAA'nın sinir sistemindeki proteinlere hatalı morfolojik yapısı ile katılmasını baskıladığı ve biliş ve elektrofizyolojik işlev bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Cai vd., 2018).

Ancak yine de serin düzeylerinin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkisi tartışmalı bir konudur ve Parkinson'daki rolü de aynı şekilde yeterince açık değildir. Bu nedenle serin ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşturulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçlarımız Alzheimer veya diğer kognitif bozukluk hastalarında serum amino asit düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre değişiklik gösterdiğini gösterdi. Bu değişiklikler, önceki nörolojik hastalıklarda da gösterdiğimiz gibi her amino asit için farklıdır. Serum triptofan, DZAA'ler, glutamin, tirozin seviyeleri anlamlı derecede azalırken; hasta grubunda homosistein, glisin, prolin ve sitrülün düzeyleri artmıştır.

Daha önce de belirtildiği gibi beyinde triptofan iki farklı metabolik yoldan geçer; serotonine dönüştürülebilir ya da kinurenin yolağına metabolize olabilir. Daha sonra NAD sentezi için kinolinik asit halinde veya TCA döngüsüne entegrasyon için 2-aminomukonat'a metabolize edilebilir. Serotonin öğrenmeye ve biliş katkıda bulunurken, kinurenin yolu ile ilişkili enzimler ve metabolitlerin Alzheimer hastalığında upregüle olduğu bildirilmiştir

(Bonda vd., 2010; Geldenhuys ve Van der Schyf 2011). Çalışmamız Alzheimer hastalarının verilerinin kümülatif analizine göre triptofan seviyelerinin azaldığını doğrulamaktadır.

Sonuçlarımız bilişsel bozuklukları ve özellikle Alzheimer'ı olan hastalarda DZAA düzeylerinde önemli düşüş olduğunu gösterdi. 2023 yılında 21.982 Alzheimer hastası ve 41.944 kontrolden elde edilen verilerle yapılan oldukça güncel bir çalışmada, hastalarda DZAA seviyesinin azalmasıyla Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki vurgulanmıştır (Qian vd., 2023). Bu çalışmanın ölçeğinin büyük olması sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir. Meta-analiz sonuçlarımızın gösterdiği gibi, Alzheimer'da düşük plazma DZAA seviyeleri vardır. Ancak bu durumun doğrudan DZAA takviyesini mi gerektirdiği, yoksa hastalığın gelişim mekanizmasında DZAA metabolizmasındaki bozulmaya mı odaklanılması gerektiği tartışma konusudur. Çünkü hem Alzheimer hem de diğer bilişsel bozukluklarda ve diyabet gibi hastalıklarda DZAA metabolizmasının bozulduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Altta yatan olası bir metabolizma bozukluğunu tanımlamadan DZAA takviyesinin faydasından bahsetmek gerçekçi bir yaklaşım olmayabilir.

Öte yandan hem insan verilerini hem de hayvan modellerini içeren daha küçük ölçekli bir çalışma, DZAA'lar ve Alzheimer hastalığı arasında ilginç ilişkilerden bahsetmektedir. 30 kişiden (n:10 Alzheimer, n:10 Tip 2 Diyabet, n:10 kontrol) toplanan verilere göre dolaşımda artan DZAA'nın hem Alzheimer hem de Alzheimer ile glukoz metabolizmasındaki bozukluklar ile ilişkili bazı ortak özellikleri paylaşan tip 2 diyabette yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda DZAA metabolitleri demans şiddetiyle de ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada Alzheimer'lı fare modelinde hayvanlarda daha yüksek plazma DZAA seviyeleri sergilendi. Fare modelinde nöron hücrelerine DZAA takviyesi nöron sağlığıyla ilgili genlerde azalma gösterirken diyetten DZAA kısıtlaması bilişsel gerilemeyi ve Alzheimer ile ilişkili patolojiyi geciktirdi (Siddik vd., 2022).

Ancak hem Qian ve arkadaşlarının 2023 yılında gösterdiği büyük ölçekli sonuçlar, hem de gerçekleştirdiğimiz meta-analiz sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçları ile ilişkili soru işaretlerine oluşturmaktadır.

DZAA'lar ile glutamat-glutamin döngüsü arasında da yakın bir ilişki vardır. Diyetteki DZAA'lar, beyin metabolizmasında nitrojen donörleri olarak önemli bir rol oynamaktadır. DZAA'lardan glutamatın de novo sentezi süreci, dallı zincirli amino asit aminotransferazlar (DZAT') tarafından kontrol edilir. Beyindeki nörotransmitter metabolizmasında ve nitrojen geri dönüşümünde rol oynayan hayati bir yol olan glutamat-glutamin döngüsünü sürdürmek, nöronlar ve glial hücreler için önemli bir düzenleyici mekanizmadır. Astrositler ve nöronlar

arasındaki bu metabolik işbirliği, uygun nörotransmisyon ve beyin fonksiyonlarının sürdürebilmesi için elzemdir (Conway, 2020). Alzheimer hastalığında bazı çalışmalar glutamatın eksitotoksitesine bağlı olarak hasar oluştuğunu öne sürmektedir. Bu hasara sporadik Alzheimer vakalarında glutamaterjik taşıyıcıların ve reseptörlerin ekspresyonunun değişmesi eşlik eder. Bu ilişki, DZAA'ların Alzheimer ve diğer nörolojik hastalıklar üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren bazı çalışmaların altında yatan nedendir. Ancak sonuçlar çelişkilidir çünkü nörodejeneratif hastalıklarda düşük DZAA seviyelerini ve DZAA takviyesinin umut verici etkilerini gösteren birçok çalışma vardır. Ancak burada DZAA'ların glutamat de novo sentezleri üzerindeki rolünü değerlendirirken, DZAA'ların kendisinden ziyade DZAT düzenlemelerini incelemek önemlidir. Çalışmalar Alzheimer hastalarında nöronlarda ve astrositlerde DZAT artışı olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında Alzheimer hastalarında hipokampusta sitozolik DZAT ekspresyonunda %36'lık kayda değer bir bölgesel artış ve frontal ve temporal kortekste mitokondriyal DZAT ekspresyonunda %160 oranında bir artış olduğu gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal analizler, özellikle farklı hipokampal alanlarda bu bulguları daha da destekledi. Ayrıca mitokondriyal DZAT düzeyi, Alzheimer veya Parkinson hastalığındaki patolojinin derecesini sınıflandırmak için kullanılan Braak evreleme yöntemine dayalı olan hastalık şiddeti skalası ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir. Bu çalışma sonuçları, DZAT proteinlerinin Alzheimerda glutamata bağlı nörotoksosite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Hull vd., 2015).

Başka bir çalışmada bu değişikliklerin sadece Alzheimer'da mı yoksa diğer nörolojik hastalıklarda mı meydana geldiği incelenmiştir. DZAT ekspresyonlarının vasküler demans, Lewy cisimcikli demansta ve epilepsiyle ilişkili demansta da arttığı bulunmuştur. Alzheimer'a benzer şekilde, vasküler demans vakalarında frontal ve temporal kortekste, Lewy cisimcikli demans vakalarda frontal kortekste kontrollere kıyasla DZAT seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir (Ashby vd., 2017). Bu değişikliklerle ilgili olarak DZAT'ın beyin için bir koruma mekanizmasının parçası olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hem DZAA'lar hem de glutamat bu enzimin substratları olabileceğinden, bu da enzimin her iki taraf için düzenleyici bir rol üstlendiğini göstermektedir. Ayrıca başka bir çalışma DZAT'ların beyindeki otofaji mekanizmasını düzenleyebileceğini göstermiştir. DZAT'lar ile LC3 ve Beclin gibi otofagozom sentezi belirteçleri arasında korelasyonlar bulunmuştur (Harris vd., 2020).

Öte yandan, hem insan verilerini hem de hayvan modellerini içeren başka bir çalışma, DZAA düzeylerinin yaşlı, Alzheimer veya diyabet gruplarında ayrı ayrı sağlık kontrollerine kıyasla arttığını gösterdi. Ayrıca, DZAA'larla zenginleştirilmiş bir diyetle farelerin

beslenmesinin, Alzheimer hastalığının ilerlemesini kolaylaştırdığı, davranışsal ve patolojik değerlendirmelerle doğrulandığı bulunmuştur. Özellikle diyabet, yaş ve Alzheimer'dan etkilenen farelerin beyin dokularında DZAT1 ekspresyonunda önemli ölçüde downregülasyon gösterilmiştir (Li vd., 2018). Benzer kafa karışıklıkları DZAA seviyeleri ve kanser ilişkileri için de tartışılmıştır. Son tartışmalar DZAA'ların kanserde iki taraflı bir rol oynadığını ve tümör büyümesi veya inhibisyonu üzerindeki etkilerinin çeşitli çevresel koşullara ve konsantrasyonlara bağlı olduğunu göstermektedir. Yüksek DZAA düzeyleri, tümör büyümesini sınırlama potansiyeli göstermiştir ve bu da onların anti-kanser ajanlar olarak değerlendirilebileceği anlamına gelmektedir. Ancak tam aksi yönde sonuçlar, yüksek DZAA konsantrasyonlarının tümör hücrelerinin göçü ve metastazı üzerindeki etkisi nedeniyle tümörlerin farklı organlara yayılmasını kolaylaştırabildiği de düşünülmektedir. Ek olarak DZAA'lar nitrojen donörleri olarak görev yaparak kanser hücrelerinin de büyümesi için gerekli olan proteinler ve nükleotidler gibi hayati makromoleküllerin sentezine katkıda bulunabileceği savunulmaktadır (Xu vd., 2023).

Bu çalışmalar, özellikle sporcu beslenmesinde DZAA kullanımıyla ilgili endişelerin de yükselmesine sebep olmaktadır. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışması, 24 çalışmanın sonucuna göre DZAA'ların anabolik sinyalleri aktive etme eğilimi olmasına rağmen, performans ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkisinin minimum düzeyde olduğunu bildirmektedir. Özellikle, direnç egzersizi katılımcılarını içeren çalışmalar arasında, DZAA'ların egzersiz sonrası kas ağrısını hafifletme yeteneği gösterdiği görüldükçe, dayanıklılık sporları bağlamlarında sonuçlar yetersiz bulunmuştur. Bu sonuçlar aynı zamanda potansiyel yan etkileri de hesaba katıldığında sporcuların atletik performansı için aşırı miktarda DZAA kullanımının gerekli olup olmadığı sorusunu da ortaya çıkarmaktadır (Martinho vd., 2022). Çalışma sonuçlarımız ve literatür bulgularımız, DZAA'ların vücudun temel mekanizmalarında önemli rollere sahip olduğunu ve Alzheimer ve diğer ilişkili demans durumlarında hastalarda plazma düzeylerinde azalma meydana geldiğini göstermiştir. Ancak DZAA metabolizmasındaki potansiyel riskler ve literatürdeki aksi yöndeki çalışma sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda DZAA takviyesinin hastalıklardan koruyucu etkileri konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Alzheimer ile ilgili çeşitli araştırma çalışmaları esas olarak glutamata odaklanmıştır. Burada hastalık gelişiminde glutamat etkisine dayanan hipotez, glutamata uzun süre maruz kalmanın neden olduğu post-sinaptik yanıtların aşırı uyarılmasının, nöronlara kalsiyum girişinde bir artışa yol açtığı yönündedir. Bu kalsiyum aşırı yüklenmesi, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerinin üretimine yol açan katabolik enzimlerin aktivasyonu da dahil olmak

üzere bir dizi olayı tetikler ve sonuçta hücre iskeletinin bozulması ve membran dejenerasyonu nedeniyle nöronların ölümü ile sonuçlanır. Ek olarak, yüksek kalsiyum seviyeleri, tau proteini ve ubikitin hiperfosforilasyonuna katkıda bulunan protein kinazları aktive edebilir (Conway 2020). Güncel çalışmalar, glutamat toksisitesinin tau aracılı nöronal hücre ölümü ve Alzheimer'daki davranış bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Memantin gibi NMDA reseptörü antagonistleri, glutamat reseptörünü bloke edebilir ve kalsiyumun nöronlara akışını, oksidatif stresi ve amiloid-beta hasarını azaltabilmektedir (Rosini vd., 2019; Stazi ve Wirths 2021). Sonuçlarımız serum glutamat düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığını ancak hastalarda glutamin düzeylerinin azaldığını göstermektedir. Hayvan modelinde, glutamin takviyesinin tau fosforilasyonunu azalttığı ve inflamasyonun azaltılması da dahil olmak üzere koruyucu özellikler sergilediği gösterilmiştir (Chen ve Herrup 2012).

Tirozin, beyinde, dopamin, norepinefrin ve epinefrin dahil olmak üzere katekolaminler olarak bilinen önemli nörotransmitterlerin sentezinde öncü olarak bir rol oynamaktadır. Bu nörotransmitterler ruh hali düzenlemesi, dikkat, odaklanma ve stres tepkisi dahil olmak üzere çeşitli beyin fonksiyonları için gereklidir. Tirozinin nörotransmitter sentezindeki rolü, onu bilişsel işlevin sürdürülmesinde önemli kılar (van de Rest vd., 2013). Kümülatif sonuçlarımız, bilişsel bozuklukları ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda serum tirozin seviyesinin azalabileceğini ortaya koymuştur.

Homosistein düzeyinin nörodejenerasyon ve bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu bağlantı beyne giden kan akışını etkileyen damar hasarı, hücre hasarına neden olan oksidatif stres, nöroinflamasyon, gen ifadesini etkileyen DNA metilasyon değişiklikleri, nörotransmitter dengesizlikleri, kan-beyin bariyerinin bozulması, tau protein anormallikleri ve doğrudan nöronal zarar olarak sıralanabilir Homosisteinin nörodejenerasyondaki rolü karmaşık ve tam olarak anlaşılmamış olsa da, diğer genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra bu hastalıkların gelişimine bir çok mekanizma üzerinden katkıda bulunmaktadır (Bhargava vd., 2018). 2022'de yayınlanan ve Alzheimer hastalarının yalnızca homosistein düzeylerine odaklanan bir başka meta-analiz çalışması, demansın şiddetinden bağımsız olarak Alzheimer'lı bireylerin kan homosistein düzeylerinde %33 oranında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Ancak hasta ve kontrollerin beyin omurilik sıvısında homosistein düzeylerinde farklılık bulunmamıştır. Bu artışın Alzheimer hastalarında kan folat seviyelerindeki azalmayla güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu bulunmuştur, ancak kandaki B12 vitamini seviyeleri veya demansın şiddetiyle herhangi bir korelasyon görülmemiştir (Zhang vd., 2022). Bu meta-analizde, bilişsel bozuklukları ve Alzheimer'ı olan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış glisin düzeyleri saptanmıştır. Bir çalışma glisine duyarlı

NMDAR fonksiyonel alt birimlerini tanımlamıştır. Glutamatın yanı sıra glisin uygulamasının da NMDAR aracılı hücre içi sinyallerini ve hücre içi kalsiyum seviyelerini arttırdığı görülmüştür. Normal durumda bu, hücre içi işlevler için gerekli bir uyarıdır. Ancak yukarıda da belirttiğimiz gibi aşırı hücre içi kalsiyum uyarımı nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif strese ve nöron hasarına neden olabilir. Glisin aracılı NMDAR aktivasyonunun kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bozulmasına yol açabileceğinden bahsedilmiştir (Epping vd., 2022; Zafra vd., 2017). Ayrıca başka bir çalışma, hayvan modellerinde glisin taşıyıcı-1 inhibitörünün bilişsel bozukluk ve Alzheimer'da bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir (Harada vd., 2012).

Son olarak, çalışmamızda bilişsel bozukluğu olan hastalarda sitrülün düzeylerinin arttığını saptanmıştır. Daha önce de bahsettiğimiz gibi sitrulin, toksik amonyağın vücuttan uzaklaştırılmasından sorumlu olan üre döngüsünde sentezlenen, proteojenik olmayan bir amino asittir. İyi bilinen bir inflamasyon belirteci olan protein sitrülinsasyonu, Alzheimer hastalarının beyinlerinde amiloid plaklarla birlikte gözlemlenmiştir. Alzheimer plaklarındaki Amiloid peptidleri, sitrülinsasyon da dahil olmak üzere çeşitli translayon sonrası modifikasyonlara uğramaktadır. Sitrulinlenmiş Amiloid β plakları hem sporadik hem de ailesel Alzheimer'lı bireylerde saptanmıştır. Kantitatif analizler sporadik Alzheimer hastalığında yaklaşık %35 ve ailesel Alzheimer vakalarında yaklaşık %30 olmak üzere piroglutamat3-Amiloid β 'nin önemli ölçüde sitrulinasyona uğradığı gösterilmiştir (Mukherjee vd., 2021).

Sonuç olarak ilk kez bu tez çalışmasında mental ve nörodejeneratif hastalıklarda amino asit profili kapsamlı bir şekilde, meta-analiz yöntemiyle tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmaların ve verilerin kalitesine dayanarak çalışmamızda kısıtlamalar mevcuttur. Mevcut meta-analizimizin bazı sınırlamaları hastaların özelliklerinden, çalışmaların tasarımından ve yapıldığı merkezlerin prosedürlerinden kaynaklanmakta olup hastalığın veya hastaların durumlarının belirlenmesinden ve heterojenlikten kaynaklanmaktadır. Verilerin istatistiksel heterojenliği yüksektir ancak aynı zamanda bu durum, meta-analizlerin doğası gereği beklendik bir durumdur. Ancak gerçekleştirilen bu meta-analizler temel amacımız olan hastaların aminoasit profilini kümülatif olarak analiz edilmesinde önemli sonuçlar sunmaktadır. Tüm bu sonuçların, gelecekteki nörolojik hastalıkların patofizyolojisi ve tedavi yaklaşımlarında göz önünde bulundurulmasının, uygun şekilde dizayn edilmiş kapsamlı araştırmalar ile bu hastalıklardaki amino asit metabolizmalarına ilişkin belirsizliklerin giderilmesinde yol gösterici olacağı öngörülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, amino asit metabolizmasının mental ve nörolojik hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol oynadığı görülmektedir. Bu hastalıklarda çelişkili sonuçların bulunması, gerçekleştirilen çalışmalarda amino asitlerin hastalık statüsü ve amino asitlerin biyolojik yollarda kullanılmasını sağlayan kofaktör düzeyleri ile değerlendirilmeyişinden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle ileride gerçekleştirilecek çalışmalarda amino asit seviyelerinin hastalıklara özgü klinik bulgular ve ilişkili olabilecek kofaktörler ve amino asit metabolizmalarını etkileyebilecek enzim düzeyleri ile değerlendirilmesi önerilir. Özellikle bazı çalışmalarda doğrudan bir veya birkaç amino asit grubuna odaklanılıp geri kalan amino asit seviyelerinin incelenmemiş olması önemli bir kısıtlılıktır ve amino asitlerin birbirleri ile etkileşimleri göz önüne alındığında, hastalık mekanizmalarının daha iyi değerlendirilebilmesi için amino asitlerin panel halinde geniş bir perspektiften incelenmesi faydalı olacaktır.

Çalışmamız DZAA'ların, özellikle de valinin, Parkinson hastalığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini buldu. DZAA alımının nörotransmitter düzeyleri üzerindeki etkisinin uzun vadeli çalışmalarda daha fazla araştırılması gerekmektedir. Parkinson hastalarında prolin düzeylerinin de önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur; bu durum, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili protein birikimlerinin oluşumuna katkıda bulunabilir veya kollajen ve glutamat metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak birikebilir. Ayrıca ornitin düzeyleri glutamat, üre ve α -sinüklein proteini ile yakından ilişkili olan poliaminlerin öncüsü olarak hastalık gelişimine de katkıda bulunabilir.

Alzheimer hastalığı veya diğer ilişkili bilişsel bozuklukları olan bireylerde ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum amino asit düzeylerinde dikkate değer değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bu değişiklikler her spesifik amino asit için farklılık göstermektedir. Özellikle serum triptofan, DZAA'lar, glutamin ve tirozin düzeylerinde önemli düşüşler gözlemlenmiştir; buna karşın hasta grubunda homosistein, glisin, prolin ve sitrülün düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu bulgular, amino asit metabolizması ile bilişsel bozukluklar arasındaki karmaşık etkileşime ışık tutarak, bu değişikliklerin Alzheimer ve ilgili kognitif problemlerin patofizyolojisindeki amino asitlerin potansiyel öneminin altını çizmektedir. Bu değişikliklerin altında yatan mekanizmaları ve bunların tanı ve tedavi yaklaşımları üzerindeki potansiyel etkilerini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Depresif bozukluklarda da özellikle lösin, valin, triptofan, glutamin histidin, asparajin ve treonin düzeylerinde anlamlı azalmalar bulunurken, glutamat ve aspartat düzeylerinin depresif

bozukluklara sahip bireylerde arttığı görülmüştür. Bu değişiklikler diğer nörolojik hastalıklarda olduğu gibi burada da glutamin-glutamat dengesinin bozukluğuna işaret etmektedir. DZAA'lerin depresif bozukluklarda Alzheimer hastalığına benzer şekilde düşük bulunması DZAA'lerin düşüklüğünün mental ve kognitif fonksiyonlardaki önemini gösterse de bu durum, DZAA metabolizmasının beyindeki etkilerinin tam olarak çözümlenmeden takviye uygulamaları konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. OSB ve DEHB olan hastalardaki amino asit mekanizmaları yeterince açık değildir. DEHB'de triptofanın katabolizmasının artışı yönünde sonuçlara ulaşmış olsak da amino asit seviyeleri ve hastalık gelişim ve tedavi süreçleri ile ilişkili kapsamlı klinik çalışmalara ve bu klinik çalışmaların dahil edildiği ileri kümülatif analizlere ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Aarsland T.I., Leskauskaitė I., Midttun Ø., Ulvik A., Ueland P.M., Oltegal L., Erchinger V.J., Oedegaard K.J., Haavik J. and Kessler U. (2019). The effect of electroconvulsive therapy (ect) on serum tryptophan metabolites. *Brain Stimulation* **12**(5): 1135-1142.
- Aarsland T.I.M., Landaas E.T., Hegvik T.-A., Ulvik A., Halmøy A., Ueland P.M. and Haavik J. (2015). Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (adhd): A case-control study. *Behavioral and Brain Functions* **11**: 1-12.
- Abou-Saleh M.T., Karim L. and Krymsky M. (1998). The biology of depression in arab culture. *Nordic Journal of Psychiatry* **52**(2): 177-182.
- Adachi Y., Ono N., Imaizumi A., Muramatsu T., Andou T., Shimodaira Y., Nagao K., Kageyama Y., Mori M. and Noguchi Y. (2018). Plasma amino acid profile in severely frail elderly patients in japan. *International Journal of Gerontology* **12**(4): 290-293.
- Adams J.B., Audhya T., Mcdonough-Means S., Rubin R.A., Quig D., Geis E., Gehn E., Loresto M., Mitchell J. and Atwood S. (2011). Nutritional and metabolic status of children with autism vs. Neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutrition & metabolism* **8**: 1-32.
- Agurell S. (1981). Biogenic amines and depression (introduction to symposium). *Acta Psychiatrica Scandinavica* **63**: 17-19.
- Aishwarya S., Rajendiren S., Kattimani S., Dhiman P., Haritha S. and Ananthanarayanan P. (2013). Homocysteine and serotonin: Association with postpartum depression. *Asian Journal of psychiatry* **6**(6): 473-477.
- Al-Otaish H., Al-Ayadhi L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Urbina M.A. and El-Ansary A. (2018). Relationship between absolute and relative ratios of glutamate, glutamine and gaba and severity of autism spectrum disorder. *Metabolic Brain Disease* **33**: 843-854.
- Albert P.R., Vahid-Ansari F. and Luckhart C. (2014). Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: Pivotal role of pre-and post-synaptic 5-ht1a receptor expression. *Frontiers in behavioral neuroscience* **8**: 199.
- Albrecht P., Lewerenz J., Dittmer S., Noack R., Maher P. and Methner A. (2010). Mechanisms of oxidative glutamate toxicity: The glutamate/cystine antiporter system xc as a neuroprotective drug target. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* **9**(3): 373-382.
- Alcaro A., Huber R. and Panksepp J. (2007). Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: An affective neuroethological perspective. *Brain research reviews* **56**(2): 283-321.
- Allen M.J., Sabir S. and Sharma S. (2018). Gaba receptor.
- Alzheimer A. (1907). Über eigenartige erkrankung der hirnrinde. *All Z Psychiatr* **64**: 146-148.
- APA. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Dsm-5, American psychiatric association Washington, DC.
- An Y., Feng L., Zhang X., Wang Y., Wang Y., Tao L., Qin Z. and Xiao R. (2019). Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin b6, and vitamin b12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes nudit15 and txnd1. *Clinical epigenetics* **11**(1): 1-19.

- Anand K.S. and Dhikav V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology* **15**(4): 239.
- Anastasescu C.M., Gheorman V., Popescu F., Stoicănescu E.-C., Gheorman V., Riza A.-L., Badea O., Streață I., Militaru F. and Udriștoiu I. (2023). Serum amino acid profiling in children with autistic spectrum disorder: Insights from a single-center study in southern romania. *Healthcare*, MDPI.
- Andrade-Guerrero J., Santiago-Balmaseda A., Jeronimo-Aguilar P., Vargas-Rodríguez I., Cadena-Suárez A.R., Sánchez-Garibay C., Pozo-Molina G., Méndez-Catalá C.F., Cardenas-Aguayo M.-D.-C. and Diaz-Cintra S. (2023). Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *International journal of molecular sciences* **24**(4): 3754.
- Aoyama K., Watabe M. and Nakaki T. (2008). Regulation of neuronal glutathione synthesis. *Journal of pharmacological sciences* **108**(3): 227-238.
- Armstrong M.J. and Okun M.S. (2020). Diagnosis and treatment of parkinson disease: A review. *Jama* **323**(6): 548-560.
- Arnold G.L., Hyman S.L., Mooney R.A. and Kirby R.S. (2003). Plasma amino acids profiles in children with autism: Potential risk of nutritional deficiencies. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **33**: 449-454.
- Arnsten A.F. and Pliszka S.R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **99**(2): 211-216.
- Arrieta-Cruz I. and Gutiérrez-Juárez R. (2016). The role of circulating amino acids in the hypothalamic regulation of liver glucose metabolism. *Advances in Nutrition* **7**(4): 790S-797S.
- Ashby E.L., Kierzkowska M., Hull J., Kehoe P.G., Hutson S.M. and Conway M.E. (2017). Altered expression of human mitochondrial branched chain aminotransferase in dementia with lewy bodies and vascular dementia. *Neurochemical research* **42**: 306-319.
- Association A.P. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Text revision*.
- Ayça I.B., Bakan K. and Oral O. (2018). Sporda ergojeni destek olarak dalli zincir aminoasitl (bcaa). *TURAN: Stratejik Arastirmalar Merkezi* **10**(39): 246-251.
- Babu G.N., Gupta M., Paliwal V.K., Singh S., Chatterji T. and Roy R. (2018). Serum metabolomics study in a group of parkinson's disease patients from northern india. *Clinica Chimica Acta* **480**: 214-219.
- Badoud F., Lam K.P., Dibattista A., Perreault M., Zulyniak M.A., Cattrysse B., Stephenson S., Britz-Mckibbin P. and Mutch D.M. (2014). Serum and adipose tissue amino acid homeostasis in the metabolically healthy obese. *Journal of proteome research* **13**(7): 3455-3466.
- Baek J.H., Vignesh A., Son H., Lee D.H., Roh G.S., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S. and Kim H.J. (2019). Glutamine supplementation ameliorates chronic stress-induced reductions in glutamate and glutamine transporters in the mouse prefrontal cortex. *Experimental neurobiology* **28**(2): 270.
- Bai G.-H., Tsai M.-C. and Hou W.-H. (2021). Effects of branched-chain amino acid-rich supplementation on ewgsop2 criteria for sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* **102**(10): e117.

- Baker G.B., Bornstein R., Rouget A., Ashton S., Van Muyden J. and Coutts R. (1991). Phenylethylaminergic mechanisms in attention-deficit disorder. *Biological psychiatry* **29**(1): 15-22.
- Bala K., Dogan M., Mutluer T., Kaba S., Aslan O., Balahoroglu R., Cokluk E., Ustyol L. and Kocaman S. (2016). Plasma amino acid profile in autism spectrum disorder (asd). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **20**(5): 923-929.
- Ballinger E.C., Ananth M., Talmage D.A. and Role L.W. (2016). Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron* **91**(6): 1199-1218.
- Beaulieu J.-M. and Gainetdinov R.R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews* **63**(1): 182-217.
- Bekdash R.A. (2021). The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences* **22**(3): 1273.
- Bell C.C. (1994). Dsm-iv: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Jama* **272**(10): 828-829.
- Benbadis S. (2009). The differential diagnosis of epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior* **15**(1): 15-21.
- Bergwerff C.E., Luman M., Blom H.J. and Oosterlaan J. (2016). No tryptophan, tyrosine and phenylalanine abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *PloS one* **11**(3): e0151100.
- Bertrand D. and Wallace T.L. (2020). A review of the cholinergic system and therapeutic approaches to treat brain disorders. *Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System*: 1-28.
- Best J., Nijhout H.F. and Reed M. (2010). Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: A mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling* **7**: 1-26.
- Best J.A., Nijhout H.F. and Reed M.C. (2009). Homeostatic mechanisms in dopamine synthesis and release: A mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling* **6**: 1-20.
- Beyeler A., Ju A., Chagraoui A., Cuvelle L., Teixeira M., Di Giovanni G. and De Deurwaerdere P. (2021). Multiple facets of serotonergic modulation. *Progress in brain research* **261**: 3-39.
- Bhagwagar Z., Wylezinska M., Jezzard P., Evans J., Boorman E., Matthews P.M. and Cowen P.J. (2008). Low gaba concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **11**(2): 255-260.
- Bhargava S., Bhandari A. and Choudhury S. (2018). Role of homocysteine in cognitive impairment and alzheimer's disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* **33**: 16-20.
- Biederman J., Monuteaux M.C., Doyle A.E., Seidman L.J., Wilens T.E., Ferrero F., Morgan C.L. and Faraone S.V. (2004). Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd) on academic outcomes in children. *Journal of consulting and clinical psychology* **72**(5): 757.
- Bilgic A., Abuşoğlu S., Sadiç Çelikkol Ç., Oflaz M.B., Akça Ö.F., Sivrikaya A., Baysal T. and Ünlü A. (2022). Altered kynurenine pathway metabolite levels in toddlers and preschool children with autism spectrum disorder. *International Journal of Neuroscience* **132**(8): 826-834.

- Blatt G.J. and Fatemi S.H. (2011). Alterations in gabaergic biomarkers in the autism brain: Research findings and clinical implications. *The Anatomical Record* **294**(10): 1646-1652.
- Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N., Simeon L.R., Pavlova I., Poposka V., Rosoklija G.B., Stankov A., Arango V. and Dwork A.J. (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell stem cell* **22**(4): 589-599. e585.
- Bonaccorso S., Lin A., Song C., Verkerk R., Kenis G., Bosmans E., Scharpe S., Vandewoude M., Dossche A. and Maes M. (1998). Serotonin-immune interactions in elderly volunteers and in patients with alzheimer's disease (dat): Lower plasma tryptophan availability to the brain in the elderly and increased serum interleukin-6 in dat. *Aging Clinical and Experimental Research* **10**: 316-323.
- Bonda D.J., Mailankot M., Stone J.G., Garrett M.R., Staniszevska M., Castellani R.J., Siedlak S.L., Zhu X., Lee H.-G. and Perry G. (2010). Indoleamine 2, 3-dioxygenase and 3-hydroxykynurenine modifications are found in the neuropathology of alzheimer's disease. *Redox Report* **15**(4): 161-168.
- Bondi M.W., Edmonds E.C. and Salmon D.P. (2017). Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society* **23**(9-10): 818-831.
- Bornstein R., Baker G.B., Carroll A., King G., Wong J.T. and Douglass A.B. (1990). Plasma amino acids in attention deficit disorder. *Psychiatry Research* **33**(3): 301-306.
- Braat S. and Kooy R.F. (2015). The gabaa receptor as a therapeutic target for neurodevelopmental disorders. *Neuron* **86**(5): 1119-1130.
- Brady S.T., Siegel G.J., Albers R.W. and Price D.L. (2005). Basic neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects, Elsevier.
- Bromet E., Andrade L.H., Hwang I., Sampson N.A., Alonso J., De Girolamo G., De Graaf R., Demyttenaere K., Hu C. and Iwata N. (2011). Cross-national epidemiology of dsm-iv major depressive episode. *BMC medicine* **9**(1): 1-16.
- Bryn V., Verkerk R., Skjeldal O.H., Saugstad O.D. and Ormstad H. (2018). Kynurenine pathway in autism spectrum disorders in children. *Neuropsychobiology* **76**(2): 82-88.
- Bugajska J., Berska J., Wojtyto T., Bik-Multanowski M. and Sztetko K. (2017). The amino acid profile in blood plasma of young boys with autism. *Psychiatr. Pol* **51**(2): 359-368.
- Buse M.G. and Reid S.S. (1975). Leucine. A possible regulator of protein turnover in muscle. *The Journal of clinical investigation* **56**(5): 1250-1261.
- Butler M.G., Rafi S.K. and Manzardo A.M. (2015). High-resolution chromosome ideogram representation of currently recognized genes for autism spectrum disorders. *International journal of molecular sciences* **16**(3): 6464-6495.
- Butterfield D.A. and Halliwell B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience* **20**(3): 148-160.
- Cai H.-Y., Tian K.-W., Zhang Y.-Y., Jiang H. and Han S. (2018). Angiopoietin-1 and $\alpha\beta 3$ integrin peptide promote the therapeutic effects of l-serine in an amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex model. *Aging (Albany NY)* **10**(11): 3507.
- Cai J., Ding L., Zhang J.-S., Xue J. and Wang L.-Z. (2016). Elevated plasma levels of glutamate in children with autism spectrum disorders. *Neuroreport* **27**(4): 272-276.

- Calvani R., Picca A., Landi G., Marini F., Biancolillo A., Coelho-Junior H.J., Gervasoni J., Persichilli S., Primiano A. and Arcidiacono A. (2020). A novel multi-marker discovery approach identifies new serum biomarkers for parkinson's disease in older people: An exosomes in parkinson disease (expand) ancillary study. *GeroScience* 42(5): 1323-1334.
- Calabresi P., Picconi B., Tozzi A. and Di Filippo M. (2007). Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends in neurosciences* 30(5): 211-219.
- Cankurtaran M., Yesil Y., Kuyumcu M.E., Oztürk Z.A., Yavuz B.B., Halil M., Ulger Z., Cankurtaran E.S. and Arıoğlu S. (2013). Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 33(4): 1051-1058.
- Carello-Collar G., Bellaver B., Ferreira P.C., Ferrari-Souza J.P., Ramos V.G., Therriault J., Tissot C., De Bastiani M.A., Soares C. and Pascoal T.A. (2023). The gabaergic system in alzheimer's disease: A systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry*: 1-12.
- Carpita B., Nardi B., Palego L., Cremonesi I.M., Massimetti G., Carmassi C., Betti L., Giannaccini G. and Dell'osso L. (2023). Kynurenine pathway and autism spectrum phenotypes: An investigation among adults with autism spectrum disorder and their first-degree relatives. *CNS spectrums* 28(3): 374-385.
- Cavallero A., Marte A. and Fedele E. (2009). L-aspartate as an amino acid neurotransmitter: Mechanisms of the depolarization-induced release from cerebrocortical synaptosomes. *Journal of neurochemistry* 110(3): 924-934.
- Chang K.-H., Cheng M.-L., Tang H.-Y., Huang C.-Y., Wu Y.-R. and Chen C.-M. (2018). Alterations of metabolic profile and kynurenine metabolism in the plasma of parkinson's disease. *Molecular neurobiology* 55(8): 6319-6328.
- Chang K.-H., Cheng M.-L., Tang H.-Y., Huang C.-Y., Wu H.-C. and Chen C.-M. (2022). Alterations of sphingolipid and phospholipid pathways and ornithine level in the plasma as biomarkers of parkinson's disease. *Cells* 11(3): 395.
- Çelik V., Erşan E., Kılıçgün H., Kapancık S. and Erşan S. (2016). Agmatine mediated hypertonic stress development in schizophrenia: A novel study. *Neuropsychiatry* 6(5).
- Çelik, Çiğdem B., Kapancık S., Kiliçgün H. and Bolayir E. (2018). The importance of increased serum ornithine levels in the pathogenesis of alzheimer and parkinson's diseases. *Asian J. Res. Rep. Neurol* 1: 1-8
- Cervellati C., Romani A., Seripa D., Cremonini E., Bosi C., Magon S., Passaro A., Bergamini C.M., Pilotto A. and Zuliani G. (2014). Oxidative balance, homocysteine, and uric acid levels in older patients with late onset alzheimer's disease or vascular dementia. *Journal of the neurological sciences* 337(1-2): 156-161.
- Cervenka I., Agudelo L.Z. and Ruas J.L. (2017). Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* 357(6349): eaaf9794.
- Chang C.-H., Lin C.-H., Liu C.-Y., Huang C.-S., Chen S.-J., Lin W.-C., Yang H.-T. and Lane H.-Y. (2021). Plasma d-glutamate levels for detecting mild cognitive impairment and alzheimer's disease: Machine learning approaches. *Journal of Psychopharmacology* 35(3): 265-272.
- Chang K.-H., Cheng M.-L., Tang H.-Y., Huang C.-Y., Wu Y.-R. and Chen C.-M. (2018). Alterations of metabolic profile and kynurenine metabolism in the plasma of parkinson's disease. *Molecular neurobiology* 55(8): 6319-6328.

- Chang K.-H., Cheng M.-L., Tang H.-Y., Huang C.-Y., Wu H.-C. and Chen C.-M. (2022). Alterations of sphingolipid and phospholipid pathways and ornithine level in the plasma as biomarkers of parkinson's disease. *Cells* **11**(3): 395.
- Chen H., Liu S., Ji L., Wu T., Ma F., Ji Y., Zhou Y., Zheng M., Zhang M. and Huang G. (2015). Associations between alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin b12, and folate: A case-control study. *Current Alzheimer Research* **12**(1): 88-94.
- Chen J. and Herrup K. (2012). Glutamine acts as a neuroprotectant against DNA damage, beta-amyloid and h2o2-induced stress. *PloS one* **7**(3): e33177.
- Chen Q., Liu W., Li H., Zhang H. and Tian M. (2011). Molecular imaging in patients with mood disorders: A review of pet findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **38**: 1367-1380.
- Cheng L., Xu C., Wang L., An D., Jiang L., Zheng Y., Xu Y., Wang Y., Wang Y. and Zhang K. (2021). Histamine h1 receptor deletion in cholinergic neurons induces sensorimotor gating ability deficit and social impairments in mice. *Nature Communications* **12**(1): 1142.
- Choi S., Disilvio B., Fernstrom M.H. and Fernstrom J.D. (2009). Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: Effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rates. *Physiology & behavior* **98**(1-2): 156-162.
- Choi S., Disilvio B., Fernstrom M.H. and Fernstrom J.D. (2013). Oral branched-chain amino acid supplements that reduce brain serotonin during exercise in rats also lower brain catecholamines. *Amino Acids* **45**(5): 1133-1142.
- Clarke R., Smith A.D., Jobst K.A., Refsum H., Sutton L. and Ueland P.M. (1998). Folate, vitamin b12, and serum total homocysteine levels in confirmed alzheimer disease. *Archives of neurology* **55**(11): 1449-1455.
- Clelland C.L., Read L.L., Baraldi A.N., Bart C.P., Pappas C.A., Panek L.J., Nadrich R.H. and Clelland J.D. (2011). Evidence for association of hyperprolinemia with schizophrenia and a measure of clinical outcome. *Schizophrenia research* **131**(1-3): 139-145.
- Çoğulu Ö., Durmaz A., Durmaz B. and Atik T. (2013). Nörotransmitter ilişkil hastalıklar genetiği. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics* **9**(4): 47-59.
- Cohen S.M. and Nadler J.V. (1997). Proline-induced potentiation of glutamate transmission. *Brain research* **761**(2): 271-282.
- Cole J., Costafreda S.G., McGuffin P. and Fu C.H. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders* **134**(1-3): 483-487.
- Cole J.T., Mitala C.M., Kundu S., Verma A., Elkind J.A., Nissim I. and Cohen A.S. (2010). Dietary branched chain amino acids ameliorate injury-induced cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **107**(1): 366-371.
- Comai S., Nunez N., Atkin T., Ghabrash M.F., Zakarian R., Fielding A., Saint-Laurent M., Low N., Sauber G. and Ragazzi E. (2024). Dysfunction in endocannabinoids, palmitoylethanolamide, and degradation of tryptophan into kynurenine in individuals with depressive symptoms. *BMC medicine* **22**(1): 33.
- Conway M.E. (2020). Alzheimer's disease: Targeting the glutamatergic system. *Biogerontology* **21**(3): 257-274.

- Coppola A., Wenner B.R., Ilkayeva O., Stevens R.D., Maggioni M., Slotkin T.A., Levin E.D. and Newgard C.B. (2013). Branched-chain amino acids alter neurobehavioral function in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **304**(4): E405-E413.
- Corso G., Cristofano A., Sapere N., La Marca G., Angiolillo A., Vitale M., Fratangelo R., Lombardi T., Porcile C. and Intrieri M. (2017). Serum amino acid profiles in normal subjects and in patients with or at risk of alzheimer dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* **7**(1): 143-159.
- Crabtree G.W., Park A.J., Gordon J.A. and Gogos J.A. (2016). Cytosolic accumulation of l-proline disrupts gaba-ergic transmission through gad blockade. *Cell reports* **17**(2): 570-582.
- Czapski G.A., Maruszak A., Styczyńska M., Żekanowski C., Safranow K. and Strosznajder J.B. (2012). Association between plasma biomarkers, cdk5 polymorphism and the risk of alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* **72**(4): 397-411.
- D'cunha N.M., Georgousopoulou E.N., Boyd L., Veysey M., Sturm J., O'brien B., Lucock M., Mckune A.J., Mellor D.D. and Roach P.D. (2019). Relationship between b-vitamin biomarkers and dietary intake with apolipoprotein e ϵ 4 in alzheimer's disease. *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics* **38**(2): 173-195.
- D'eufemia P., Finocchiaro R., Celli M., Viozzi L., Monteleone D. and Giardini O. (1995). Low serum tryptophan to large neutral amino acids ratio in idiopathic infantile autism. *Biomedicine & pharmacotherapy* **49**(6): 288-292.
- Daubner S.C., Le T. and Wang S. (2011). Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of biochemistry and biophysics* **508**(1): 1-12.
- Davies P. and Maloney A. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in alzheimer's disease. *The Lancet* **308**(8000): 1403.
- De Oliveira Figueiredo E.C., Bondiolotti B.M., Laugeray A. and Bezzi P. (2022). Synaptic plasticity dysfunctions in the pathophysiology of 22q11 deletion syndrome: Is there a role for astrocytes? *International journal of molecular sciences* **23**(8): 4412.
- De Silva H.A., Gunatilake S.B., Johnston C., Warden D. and Smith A.D. (2005). Medial temporal lobe atrophy, apolipoprotein genotype, and plasma homocysteine in sri lankan patients with alzheimer's disease. *Experimental aging research* **31**(3): 345-354.
- Dhillon S., A Hellings J. and G Butler M. (2011). Genetics and mitochondrial abnormalities in autism spectrum disorders: A review. *Current genomics* **12**(5): 322-332.
- Dhossche D., Applegate H., Abraham A., Maertens P., Bland L., Bencsath A. and Martinez J. (2002). Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (gaba) levels in autistic youngsters: Stimulus for a gaba hypothesis of autism. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* **8**(8): PR1-6.
- Dias V.V., Brissos S., Cardoso C., Andreazza A.C. and Kapczinski F. (2009). Serum homocysteine levels and cognitive functioning in euthymic bipolar patients. *Journal of affective disorders* **113**(3): 285-290.
- Dong B. and Wu R. (2020). Plasma homocysteine, folate and vitamin b12 levels in parkinson's disease in china: A meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* **188**: 105587.
- Dong X.-X., Wang Y. and Qin Z.-H. (2009). Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* **30**(4): 379-387.

- Dorsey E., Sherer T., Okun M.S. and Bloem B.R. (2018). The emerging evidence of the parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's disease* **8**(s1): S3-S8.
- Dorsey E.A., Constantinescu R., Thompson J., Biglan K., Holloway R., Kieburtz K., Marshall F., Ravina B., Schifitto G. and Siderowf A. (2007). Projected number of people with parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* **68**(5): 384-386.
- Dos Santos Quaresma M., Souza W., Lemos V., Caris A. and Thomatieli-Santos R. (2020). The possible importance of glutamine supplementation to mood and cognition in hypoxia from high altitude. *Nutrients* **12**(12): 3627.
- DSÖ. (2017). Atlas country resources for neurological disorders. <https://www.who.int/publications/i/item/atlas-country-resources-for-neurological-disorders>
- DSÖ. (2021). Neurology and covid-19: Scientific brief. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Neurology-2021.1>
- DSÖ. (2023a). Depressive disorder (depression). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- DSÖ. (2023b). Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders.
- DSÖ. (2024, 2 Mayıs). Over 1 in 3 people affected by neurological conditions, the leading cause of illness and disability worldwide. <https://www.who.int/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide>.
- Dubovsky S.L., Ghosh B.M., Serotte J.C. and Cranwell V. (2021). Psychotic depression: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment. *Psychotherapy and psychosomatics* **90**(3): 160-177.
- El-Ansary A. and Al-Ayadhi L. (2014). Gabaergic/glutamatergic imbalance relative to excessive neuroinflammation in autism spectrum disorders. *Journal of neuroinflammation* **11**: 1-9.
- Ellenbroek B.A. and Ghiabi B. (2014). The other side of the histamine h3 receptor. *Trends in neurosciences* **37**(4): 191-199.
- Epping L., Schroeter C.B., Nelke C., Bock S., Gola L., Ritter N., Herrmann A.M., Räuber S., Henes A. and Wasser B. (2022). Activation of non-classical nmda receptors by glycine impairs barrier function of brain endothelial cells. *Cellular and Molecular Life Sciences* **79**(9): 479.
- Epstein J.N., Casey B., Tonev S.T., Davidson M.C., Reiss A.L., Garrett A., Hinshaw S.P., Greenhill L.L., Glover G. and Shafritz K.M. (2007). Adhd-and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with adhd. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **48**(9): 899-913.
- Erden S., Akbaş İler B., Sadiç Çelikkol Ç., Nalbant K., Kılınç I. and Yazar A. (2022). Serum b12, homocysteine, and anti-parietal cell antibody levels in children with autism. *International journal of psychiatry in clinical practice* **26**(1): 8-13.
- Escande-Beillard N., Loh A., Saleem S.N., Kanata K., Hashimoto Y., Altunoglu U., Metoska A., Grandjean J., Ng F.M. and Pomp O. (2020). Loss of pycr2 causes neurodegeneration by increasing cerebral glycine levels via shmt2. *Neuron* **107**(1): 82-94. e86.
- Esel E., Kose K., Hacimusalar Y., Ozsoy S., Kula M., Candan Z. and Turan T. (2008). The effects of electroconvulsive therapy on gabaergic function in major depressive patients. *The journal of ECT* **24**(3): 224-228.

- Evangelisti M., De Rossi P., Rabasco J., Donfrancesco R., Lionetto L., Capi M., Sani G., Simmaco M., Nicoletti F. and Villa M.P. (2017). Changes in serum levels of kynurenine metabolites in paediatric patients affected by adhd. *European Child & Adolescent Psychiatry* **26**: 1433-1441.
- Evans-Lacko S., Aguilar-Gaxiola S., Al-Hamzawi A., Alonso J., Benjet C., Bruffaerts R., Chiu W., Florescu S., De Girolamo G. and Gureje O. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the who world mental health (wmh) surveys. *Psychological medicine* **48**(9): 1560-1571.
- Fan X., Zhang L., Li H., Chen G., Qi G., Ma X. and Jin Y. (2020). Role of homocysteine in the development and progression of parkinson's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology* **7**(11): 2332-2338.
- Faraone S.V. (2004). Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics* **27**(2): 303-321.
- Faraone S.V. and Biederman J. (1994). Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics* **3**(2): 285-301.
- Featherstone D.E. (2010). Intercellular glutamate signaling in the nervous system and beyond. *ACS Chemical Neuroscience* **1**(1): 4-12.
- Feigin V.L., Nichols E., Alam T., Bannick M.S., Beghi E., Blake N., Culpepper W.J., Dorsey E.R., Elbaz A. and Ellenbogen R.G. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *The Lancet Neurology* **18**(5): 459-480.
- Fernstrom J.D. (2005). Branched-chain amino acids and brain function. *The Journal of nutrition* **135**(6): 1539S-1546S.
- Ferreira-Vieira T., Guimaraes I., Silva F. and Ribeiro F. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system. *Current neuropharmacology* **14**(1): 101-115.
- Firk C. and Markus C.R. (2009). Mood and cortisol responses following tryptophan-rich hydrolyzed protein and acute stress in healthy subjects with high and low cognitive reactivity to depression. *Clinical Nutrition* **28**(3): 266-271.
- Folin M., Baiguera S., Gallucci M., Conconi M.T., Di Liddo R., Zanardo A. and Parnigotto P.P. (2005). A cross-sectional study of homocysteine-, no-levels, and ct-findings in alzheimer dementia, vascular dementia and controls. *Biogerontology* **6**: 255-260.
- Fragniere A., Stott S.R., Fazal S.V., Andreasen M., Scott K. and Barker R.A. (2019). Hyperosmotic stress induces cell-dependent aggregation of α -synuclein. *Scientific Reports* **9**(1): 1-11.
- François M., Karpe A.V., Liu J.-W., Beale D.J., Hor M., Hecker J., Faunt J., Maddison J., Johns S. and Doecke J.D. (2022). Multi-omics, an integrated approach to identify novel blood biomarkers of alzheimer's disease. *Metabolites* **12**(10): 949.
- Futschek I.E., Schernhammer E., Haslacher H., Stögmann E. and Lehrner J. (2023). Homocysteine—a predictor for five year-mortality in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and alzheimer's dementia. *Experimental Gerontology* **172**: 112045.
- Gabbay V., Mao X., Klein R.G., Ely B.A., Babb J.S., Panzer A.M., Alonso C.M. and Shungu D.C. (2012). Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid in depressed adolescents: Relationship to anhedonia. *Archives of general psychiatry* **69**(2): 139-149.

- Gabrielli A.P., Manzardo A.M. and Butler M.G. (2019). Geneanalytics pathways and profiling of shared autism and cancer genes. *International journal of molecular sciences* **20**(5): 1166.
- Gaetz W., Bloy L., Wang D., Port R.G., Blaskey L., Levy S. and Roberts T.P. (2014). Gaba estimation in the brains of children on the autism spectrum: Measurement precision and regional cortical variation. *Neuroimage* **86**: 1-9.
- Gajcy K., Lochynski S. and Librowski T. (2010). A role of gaba analogues in the treatment of neurological diseases. *Current Medicinal Chemistry* **17**(22): 2338-2347.
- Gallucci M., Zanardo A., De Valentin L. and Vianello A. (2004). Homocysteine in alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of gerontology and geriatrics. Supplement*(9): 195-200.
- Geldenhuys W.J. and Van Der Schyf C.J. (2011). Role of serotonin in alzheimer's disease: A new therapeutic target? *CNS drugs* **25**(9): 765-781.
- Gerner R.H. and Hare T.A. (1981). Csf gaba in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. *The American journal of psychiatry*.
- Ghosal S., Hare B.D. and Duman R.S. (2017). Prefrontal cortex gabaergic deficits and circuit dysfunction in the pathophysiology and treatment of chronic stress and depression. *Current opinion in behavioral sciences* **14**: 1-8.
- Ghosh D., Mehra S., Sahay S., Singh P.K. and Maji S.K. (2017). A-synuclein aggregation and its modulation. *International journal of biological macromolecules* **100**: 37-54.
- Giil L.M., Middtun Ø., Refsum H., Ulvik A., Advani R., Smith A.D. and Ueland P.M. (2017). Kynurenine pathway metabolites in alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* **60**(2): 495-504.
- Glykys J., Mann E.O. and Mody I. (2008). Which gabaa receptor subunits are necessary for tonic inhibition in the hippocampus? *Journal of Neuroscience* **28**(6): 1421-1426.
- Goodman R. and Stevenson J. (1989). A twin study of hyperactivity—ii. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **30**(5): 691-709.
- Gordon L. and Levkowitz G. (2021). Through the open window: How does the brain talk to the body? *Front. Young Minds* **9**: 534184.
- Griffith H.R., Den Hollander J.A., Okonkwo O.C., O'brien T., Watts R.L. and Marson D.C. (2008). Brain n-acetylaspartate is reduced in parkinson disease with dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* **22**(1): 54-60.
- Guedes-Dias P. and Oliveira J.M. (2013). Lysine deacetylases and mitochondrial dynamics in neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* **1832**(8): 1345-1359.
- Gul Z. and Buyukuysal R.L. (2021). Glutamate-induced modulation in energy metabolism contributes to protection of rat cortical slices against ischemia-induced damage. *Neuroreport* **32**(2): 157-162.
- Guo X., Tang P., Yang C. and Li R. (2018). Proline dehydrogenase gene (prodh) polymorphisms and schizophrenia susceptibility: A meta-analysis. *Metabolic Brain Disease* **33**: 89-97.

- Günaydın Z.Y., Özer F.F., Karagöz A., Bektaş O., Karataş M.B., Vural A., Bayramoğlu A., Çelik A. and Yaman M. (2016). Evaluation of cardiovascular risk in patients with parkinson disease under levodopa treatment. *Journal of geriatric cardiology: JGC* 13(1): 75.
- Haas H.L., Sergeeva O.A. and Selbach O. (2008). Histamine in the nervous system. *Physiological reviews*.
- Hammond J., Shan D., Meador-Woodruff J. and Mccullumsmith R. (2014). Evidence of glutamatergic dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Synaptic stress and pathogenesis of neuropsychiatric disorders*: 265-294.
- Hampel H., Mesulam M.-M., Cuello A.C., Farlow M.R., Giacobini E., Grossberg G.T., Khachaturian A.S., Vergallo A., Cavedo E. and Snyder P.J. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of alzheimer's disease. *Brain* **141**(7): 1917-1933.
- Han H., Wang F., Chen J., Li X., Fu G., Zhou J., Zhou D., Wu W. and Chen H. (2021). Changes in biothiol levels are closely associated with alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* **82**(2): 527-540.
- Han Q., Robinson H., Cai T., Tagle D.A. and Li J. (2009). Biochemical and structural properties of mouse kynurenine aminotransferase iii. *Molecular and cellular biology*.
- Handa A.K., Fatima T. and Mattoo A.K. (2018). Polyamines: Bio-molecules with diverse functions in plant and human health and disease. *Frontiers in chemistry* **6**: 10.
- Harada K., Nakato K., Yarimizu J., Yamazaki M., Morita M., Takahashi S., Aota M., Saita K., Doihara H. and Sato Y. (2012). A novel glycine transporter-1 (glyt1) inhibitor, asp2535 (4-[3-isopropyl-5-(6-phenyl-3-pyridyl)-4h-1, 2, 4-triazol-4-yl]-2, 1, 3-benzoxadiazole), improves cognition in animal models of cognitive impairment in schizophrenia and alzheimer's disease. *European journal of pharmacology* **685**(1-3): 59-69.
- Harris M., El Hindy M., Usmari-Moraes M., Hudd F., Shafei M., Dong M., Hezwani M., Clark P., House M. and Forshaw T. (2020). Beat-induced autophagy regulates a β load through an interdependence of redox state and pkc phosphorylation-implications in alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine* **152**: 755-766.
- Hartai Z., Juhász A., Rimanóczy Á., Janáky T., Donkó T., Dux L., Penke B., Tóth G.K., Janka Z. and Kálmán J. (2007). Decreased serum and red blood cell kynurenic acid levels in alzheimer's disease. *Neurochemistry international* **50**(2): 308-313.
- Hashimoto K., Fukushima T., Shimizu E., Okada S.-I., Komatsu N., Okamura N., Koike K., Koizumi H., Kumakiri C. and Imai K. (2004). Possible role of d-serine in the pathophysiology of alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **28**(2): 385-388.
- Hasler G., Van Der Veen J.W., Tumonis T., Meyers N., Shen J. and Drevets W.C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry* **64**(2): 193-200.
- Heaney C.F. and Kinney J.W. (2016). Role of gabab receptors in learning and memory and neurological disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **63**: 1-28.
- Hess S., Baker G., Gyenes G., Tsuyuki R., Newman S. and Le Melleo J.-M. (2017). Decreased serum l-arginine and l-citrulline levels in major depression. *Psychopharmacology* **234**: 3241-3247.

- Ho C.S.H., Tay G.W.N., Wee H.N. and Ching J. (2023). The utility of amino acid metabolites in the diagnosis of major depressive disorder and correlations with depression severity. *International journal of molecular sciences* **24**(3): 2231.
- Ho L.W., Furlong R.A., Rubinsztein J.S., Walsh C., Paykel E.S. and Rubinsztein D.C. (2000). Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *American journal of medical genetics* **96**(1): 36-42.
- Hogelst K., Schoevers R.A. and Aan Het Rot M. (2015). The effects of tryptophan on everyday interpersonal encounters and social cognitions in individuals with a family history of depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **18**(8): pyv012.
- Hooshmand B., Refsum H., Smith A.D., Kalpouzos G., Mangialasche F., Von Arnim C.A., Kåreholt I., Kivipelto M. and Fratiglioni L. (2019). Association of methionine to homocysteine status with brain magnetic resonance imaging measures and risk of dementia. *JAMA psychiatry* **76**(11): 1198-1205.
- Hooshmand B., Solomon A., Kåreholt I., Leiviskä J., Rusanen M., Ahtiluoto S., Winblad B., Laatikainen T., Soininen H. and Kivipelto M. (2010). Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of alzheimer disease: A longitudinal study. *Neurology* **75**(16): 1408-1414.
- Horder J., Petrinovic M.M., Mendez M.A., Bruns A., Takumi T., Spooren W., Barker G.J., Künnecke B. and Murphy D.G. (2018). Glutamate and gaba in autism spectrum disorder—a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Translational psychiatry* **8**(1): 106.
- Hoshino Y., Ohno Y., Yamamoto T., Kaneko M. and Kumashiro H. (1985). Plasma free tryptophan concentration in children with attention deficit disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **39**(4): 531-535.
- Hoshino Y., Yamamoto T., Kaneko M., Tachibana R., Watanabe M., Ono Y. and Kumashiro H. (1984). Blood serotonin and free tryptophan concentration in autistic children. *Neuropsychobiology* **11**(1): 22-27.
- Howes O.D., Rogdaki M., Findon J.L., Wichers R.H., Charman T., King B.H., Loth E., McAlonan G.M., Mccracken J.T. and Parr J.R. (2018). Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the british association for psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* **32**(1): 3-29.
- Hsieh G.C., Chandran P., Salyers A.K., Pai M., Zhu C.Z., Wensink E.J., Witte D.G., Miller T.R., Mikusa J.P. and Baker S.J. (2010). H4 receptor antagonism exhibits anti-nociceptive effects in inflammatory and neuropathic pain models in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **95**(1): 41-50.
- Hull J., Patel V., El Hindy M., Lee C., Odeleye E., Hezwani M., Love S., Kehoe P., Chalmers K. and Conway M. (2015). Regional increase in the expression of the beat proteins in alzheimer's disease brain: Implications in glutamate toxicity. *Journal of Alzheimer's Disease* **45**(3): 891-905.
- Hussain L.S., Reddy V. and Maani C.V. (2019). Physiology, noradrenergic synapse.
- Hyman S.L., Levy S.E. and Myers S.M. (2020). Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* **145**(1): e20193447.
- Iwasaki Y., Ikeda K., Shiojima T. and Kinoshita M. (1992). Increased plasma concentrations of aspartate, glutamate and glycine in parkinson's disease. *Neuroscience letters* **145**(2): 175-177.

- Jahangir M., Zhou J.-S., Lang B. and Wang X.-P. (2021). Gabaergic system dysfunction and challenges in schizophrenia research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* **9**: 663854.
- Jesulola E., Micalos P. and Baguley I.J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model-are we there yet? *Behavioural brain research* **341**: 79-90.
- Jiang J., Li B., He W. and Huang C. (2021). Dietary serine supplementation: Friend or foe? *Current Opinion in Pharmacology* **61**: 12-20.
- Jiang S., Li Y., Zhang C., Zhao Y., Bu G., Xu H. and Zhang Y.-W. (2014). M1 muscarinic acetylcholine receptor in alzheimer's disease. *Neuroscience bulletin* **30**: 295-307.
- Jiménez-Jiménez F., Alonso-Navarro H., García-Martín E. and Agúndez J. (2020). Cerebrospinal and blood levels of amino acids as potential biomarkers for parkinson's disease: Review and meta-analysis. *European Journal of Neurology* **27**(11): 2336-2347.
- Jin T., Tan X., Shi X., Lv L., Peng X., Zhang H., Tang B., Wang C. and Yang M. (2021). Preliminary findings on proline-rich protein 14 as a diagnostic biomarker for parkinson's disease. *NeuroMolecular Medicine* **23**: 285-291.
- Juárez Olguín H., Calderón Guzmán D., Hernández García E. and Barragán Mejía G. (2016). The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2016**.
- Kanner L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child* **2**(3): 217-250.
- Kar S., Slowikowski S.P., Westaway D. and Mount H.T. (2004). Interactions between β -amyloid and central cholinergic neurons: Implications for alzheimer's disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* **29**(6): 427-441.
- Keller J., Gomez R., Williams G., Lembke A., Lazzeroni L., Murphy G.M. and Schatzberg A.F. (2017). Hpa axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular psychiatry* **22**(4): 527-536.
- Khosravi M., Sotoudeh G., Amini M., Raisi F., Mansoori A. and Hosseinzadeh M. (2020). The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of folate and vitamin b12. *BMC psychiatry* **20**: 1-8.
- Kieling C., Buchweitz C., Caye A., Silvani J., Ameis S.H., Brunoni A.R., Cost K.T., Courtney D.B., Georgiades K. and Merikangas K.R. (2024). Worldwide prevalence and disability from mental disorders across childhood and adolescence: Evidence from the global burden of disease study. *JAMA psychiatry*.
- Kilany A., Nashaat N.H., Zeidan H.M., Hashish A.F., El-Saied M.M. and Abdelraouf E.R. (2022). Kynurenine and oxidative stress in children having learning disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder: Possible role and involvement. *BMC neurology* **22**(1): 356.
- Kim H. and Lee K.J. (2014). Serum homocysteine levels are correlated with behavioral and psychological symptoms of alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*: 1887-1896.
- Kim J.M., Stewart R., Kim S.W., Yang S.J., Shin I.S., Shin H.Y. and Yoon J.S. (2008). Methylene tetrahydrofolate reductase gene and risk of alzheimer's disease in koreans. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **23**(5): 454-459.

- Kim Y.S. and Yoon B.-E. (2017). Altered gabaergic signaling in brain disease at various stages of life. *Experimental neurobiology* **26**(3): 122.
- Kivipelto M., Annerbo S., Hultdin J., Bäckman L., Viitanen M., Fratiglioni L. and Löck J. (2009). Homocysteine and holo-transcobalamin and the risk of dementia and alzheimers disease: A prospective study. *European Journal of Neurology* **16**(7): 808-813.
- Klatt S., Doecke J.D., Roberts A., Boughton B.A., Masters C.L., Horne M. and Roberts B.R. (2021). A six-metabolite panel as potential blood-based biomarkers for parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease* **7**(1): 94.
- Klatt S., Doecke J.D., Roberts A., Boughton B.A., Masters C.L., Horne M. and Roberts B.R. (2021). A six-metabolite panel as potential blood-based biomarkers for parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease* **7**(1): 94.
- Koga M., Serritella A.V., Messmer M.M., Hayashi-Takagi A., Hester L.D., Snyder S.H., Sawa A. and Sedlak T.W. (2011). Glutathione is a physiologic reservoir of neuronal glutamate. *Biochemical and biophysical research communications* **409**(4): 596-602.
- Kölker S. (2018). Metabolism of amino acid neurotransmitters: The synaptic disorder underlying inherited metabolic diseases. *Journal of inherited metabolic disease* **41**: 1055-1063.
- Koochakpoor G., Salari-Moghaddam A., Keshteli A.H., Afshar H., Esmailzadeh A. and Adibi P. (2021). Dietary intake of branched-chain amino acids in relation to depression, anxiety and psychological distress. *Nutrition journal* **20**: 1-9.
- Köseoglu E. and Karaman Y. (2007). Relations between homocysteine, folate and vitamin b12 in vascular dementia and in alzheimer disease. *Clinical biochemistry* **40**(12): 859-863.
- Kotan Z., Sarandöl A., Eker S.S. and Akkaya C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* **1**(1): 36-44.
- Kubas B., Kułak W., Sobaniec W., Tarasow E., Łebkowska U. and Walecki J. (2012). Metabolite alterations in autistic children: A 1h mr spectroscopy study. *Advances in Medical Sciences* **57**(1): 152-156.
- Küçük Ö., Ulaş G., Yaylacı F. and Miral S. (2018). Geniş otizm fenotipi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* **10**(2): 228-248.
- Kuwabara H., Yamasue H., Koike S., Inoue H., Kawakubo Y., Kuroda M., Takano Y., Iwashiro N., Natsumori T. and Aoki Y. (2013). Altered metabolites in the plasma of autism spectrum disorder: A capillary electrophoresis time-of-flight mass spectroscopy study. *PloS one* **8**(9): e73814.
- Kuwano N., Kato T.A., Setoyama D., Sato-Kasai M., Shimokawa N., Hayakawa K., Ohgidani M., Sagata N., Kubo H. and Kishimoto J. (2018). Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study. *Journal of affective disorders* **231**: 74-82.
- Lamptey R.N., Chaulagain B., Trivedi R., Gothwal A., Layek B. and Singh J. (2022). A review of the common neurodegenerative disorders: Current therapeutic approaches and the potential role of nanotherapeutics. *International journal of molecular sciences* **23**(3): 1851.
- Landa R.J. (2008). Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nature Clinical Practice Neurology* **4**(3): 138-147.

- Le Masurier M., Oldenziel W., Lehman C., Cowen P. and Sharp T. (2006). Effect of acute tyrosine depletion in using a branched chain amino-acid mixture on dopamine neurotransmission in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* **31**(2): 310-317.
- Leblhuber F., Walli J., Artner-Dworzak E., Vrecko K., Widner B., Reibnegger G. and Fuchs D. (2000). Hyperhomocysteinemia in dementia. *Journal of Neural Transmission* **107**: 1469-1474.
- Lee B.H., Hille B. and Koh D.-S. (2021a). Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **118**(43): e2113852118.
- Lee T.-M., Lee K.-M., Lee C.-Y., Lee H.-C., Tam K.-W. and Loh E.-W. (2021b). Effectiveness of n-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* **55**(2): 196-206.
- Lee Y., Son H., Kim G., Kim S., Lee D.H., Roh G.S., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S. and Kim H.J. (2013). Glutamine deficiency in the prefrontal cortex increases depressive-like behaviours in male mice. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* **38**(3): 183-191.
- Lee Y.M., Ha J.K., Park J.M., Lee B.D., Moon E., Chung Y.I., Kim J.H., Kim H.J., Mun C.W. and Kim T.H. (2016). Apolipoprotein e genotype modulates effects of vitamin b12 and homocysteine on grey matter volume in a lzheimer's disease. *Psychogeriatrics* **16**(1): 3-11.
- Lee P.H., Kim H.-S., Lee J.E., Choi Y., Hong J.Y., Nam H.S., Sohn Y.H. and Kim H.O. (2011). Comparison of endothelial progenitor cells in parkinson's disease patients treated with levodopa and levodopa/comt inhibitor. *PloS one* **6**(6): e21536.
- Levin J., Bötzel K., Giese A., Vogeser M. and Lorenzl S. (2010). Elevated levels of methylmalonate and homocysteine in parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **29**(6): 553-559.
- Lepara O., Alajbegovic A., Zaciragic A., Nakas-Icindic E., Valjevac A., Lepara D., Hadzovic-Dzuvo A., Fajkic A., Kulo A. and Sofic E. (2009). Elevated serum homocysteine level is not associated with serum c-reactive protein in patients with probable alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* **116**: 1651-1656.
- Lerer B., Macciardi F., Segman R.H., Adolfsson R., Blackwood D., Blairy S., Del Favero J., Dikeos D., Kaneva R. and Lilli R. (2001). Variability of 5-ht2c receptor cys23ser polymorphism among european populations and vulnerability to affective disorder. *Molecular psychiatry* **6**(5): 579-585.
- Levy F., Hay D.A., Mcstephen M., Wood C. and Waldman I. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder: A category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* **36**(6): 737-744.
- Li H., Dang Y. and Yan Y. (2024). Serum interleukin-17 a and homocysteine levels in children with autism. *BMC neuroscience* **25**(1): 17.
- Li H., Ye D., Xie W., Hua F., Yang Y., Wu J., Gu A., Ren Y. and Mao K. (2018). Defect of branched-chain amino acid metabolism promotes the development of alzheimer's disease by targeting the mtor signaling. *Bioscience reports* **38**(4): BSR20180127.
- Li N.-J., Liu W.-T., Li W., Li S.-Q., Chen X.-H., Bi K.-S. and He P. (2010). Plasma metabolic profiling of alzheimer's disease by liquid chromatography/mass spectrometry. *Clinical biochemistry* **43**(12): 992-997.

- Li Y., Bie J., Song C., Liu M. and Luo J. (2021). Pycr, a key enzyme in proline metabolism, functions in tumorigenesis. *Amino Acids* **53**: 1841-1850.
- Liao J., Wang S., Yang H., Ma P., Li C., Huang Q. and Pan J. (2022). The mrna expression levels of gabaa receptor $\alpha 1$ and $\alpha 2$ subunits in patients with major depressive disorder during onset and remission. *International Journal of Neuroscience* **132**(6): 606-612.
- Lieberman H.R., Agarwal S. and Fulgoni Iii V.L. (2016). Tryptophan intake in the us adult population is not related to liver or kidney function but is associated with depression and sleep outcomes. *The Journal of nutrition* **146**(12): 2609S-2615S.
- Lin C.-H., Yang H.-T., Chiu C.-C. and Lane H.-Y. (2017). Blood levels of d-amino acid oxidase vs. D-amino acids in reflecting cognitive aging. *Scientific Reports* **7**(1): 14849.
- Liu J., Zhang C., Wu H., Sun X.-X., Li Y., Huang S., Yue X., Lu S.-E., Shen Z. and Su X. (2020). Parkin ubiquitinates phosphoglycerate dehydrogenase to suppress serine synthesis and tumor progression. *The Journal of clinical investigation* **130**(6): 3253-3269.
- Liu Y., Borchert G.L., Donald S.P., Diwan B.A., Anver M. and Phang J.M. (2009). Proline oxidase functions as a mitochondrial tumor suppressor in human cancers. *Cancer research* **69**(16): 6414-6422.
- Luchsinger J.A., Tang M.-X., Miller J., Green R., Mehta P.D. and Mayeux R. (2007). Relation of plasma homocysteine to plasma amyloid beta levels. *Neurochemical research* **32**: 775-781.
- Lupton J.R., Brooks J., Butte N., Caballero B., Flatt J. and Fried S. (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. *National Academy Press: Washington, DC, USA* **5**: 589-768.
- Lynch C.J. and Adams S.H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology* **10**(12): 723-736.
- M Tata A., Velluto L., D'angelo C. and Reale M. (2014). Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases: Cause or effect? *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* **13**(7): 1294-1303.
- Ma F., Wu T., Zhao J., Ji L., Song A., Zhang M. and Huang G. (2017). Plasma homocysteine and serum folate and vitamin b12 levels in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: A case-control study. *Nutrients* **9**(7): 725.
- Ma F., Lv X., Du Y., Chen H., Liu S., Zhao J., Gao Y., An P., Zhou X. and Song A. (2019). Association of leukocyte telomere length with mild cognitive impairment and alzheimer's disease: Role of folate and homocysteine. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **48**(1-2): 56-67.
- Madden J.M., Lakoma M.D., Lynch F.L., Rusinak D., Owen-Smith A.A., Coleman K.J., Quinn V.P., Yau V.M., Qian Y.X. and Croen L.A. (2017). Psychotropic medication use among insured children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **47**: 144-154.
- Maes M., Verkerk R., Vandoolaeghe E., Lin A. and Scharpe S. (1998). Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: Modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **97**(4): 302-308.
- Maes M., Meltzer H.Y., Scharpè S., Bosmans E., Suy E., De Meester I., Calabrese J. and Cosyns P. (1993). Relationships between lower plasma l-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression. *Psychiatry Research* **49**(2): 151-165.

- Mally J., Szalai G. and Stone T. (1997). Changes in the concentration of amino acids in serum and cerebrospinal fluid of patients with parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 151(2): 159-162.
- Maintz L. and Novak N. (2007). Histamine and histamine intolerance. *The American journal of clinical nutrition* 85(5): 1185-1196.
- Majumdar R., Barchi B., Turlapati S.A., Gagne M., Minocha R., Long S. and Minocha S.C. (2016). Glutamate, ornithine, arginine, proline, and polyamine metabolic interactions: The pathway is regulated at the post-transcriptional level. *Frontiers in plant Science* 7: 78.
- Martel J.C. and Gatti Mcarthur S. (2020). Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: New ligands and concepts in schizophrenia. *Frontiers in pharmacology* 11: 557887.
- Martinez M., Frank A., Diez-Tejedor E. and Hernanz A. (1993). Amino acid concentrations in cerebrospinal fluid and serum in alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of neural transmission-Parkinson's disease and dementia section* 6: 1-9.
- Martinho D.V., Nobari H., Faria A., Field A., Duarte D. and Sarmento H. (2022). Oral branched-chain amino acids supplementation in athletes: A systematic review. *Nutrients* 14(19): 4002.
- Matsuda T., Suzuki H., Sugano Y., Suzuki Y., Yamanaka D., Araki R., Yahagi N., Sekiya M., Kawakami Y. and Osaki Y. (2022). Effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle, glycemic control, and neuropsychological performance in elderly persons with type 2 diabetes mellitus: An exploratory randomized controlled trial. *Nutrients* 14(19): 3917.
- Meguid N.A., Hashem H.S., Ghanem M.H., Helal S.A., Semenova Y., Hashem S., Hashish A., Chirumbolo S., Elwan A.M. and Bjørklund G. (2023). Evaluation of branched-chain amino acids in children with autism spectrum disorder and epilepsy. *Molecular neurobiology* 60(4): 1997-2004.
- Miles J.H. and Hillman R.E. (2000). Value of a clinical morphology examination in autism. *American journal of medical genetics* 91(4): 245-253.
- Miller J., Green R., Mungas D., Reed B. and Jagust W. (2002). Homocysteine, vitamin b6, and vascular disease in ad patients. *Neurology* 58(10): 1471-1475.
- Mishra A., Singh S. and Shukla S. (2018). Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: Possible implication for parkinson's disease. *Journal of experimental neuroscience* 12: 1179069518779829.
- Moffett J.R., Arun P., Ariyannur P.S. and Namboodiri A.M. (2013). N-acetylaspartate reductions in brain injury: Impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation. *Frontiers in neuroenergetics* 5: 11.
- Mohammadi M.R. and Akhondzadeh S. (2007). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder: Nonstimulant medication approaches. *Expert review of neurotherapeutics* 7(2): 195-201.
- Molendijk M., Spinhoven P., Polak M., Bus B., Penninx B. and Elzinga B. (2014). Serum bdnf concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (n= 9484). *Molecular psychiatry* 19(7): 791-800.
- Møller S., Ødum K., Kirk L., Bjerre M., Fog-Møller F. and Knudsen A. (1985). Plasma tyrosine/neutral amino acid ratio correlated with clinical response to nortriptyline in endogenously depressed patients. *Journal of affective disorders* 9(3): 223-229.

- Mori Y., Tsuji M., Oguchi T., Kasuga K., Kimura A., Futamura A., Sugimoto A., Kasai H., Kuroda T. and Yano S. (2021). Serum bdnf as a potential biomarker of alzheimer's disease: Verification through assessment of serum, cerebrospinal fluid, and medial temporal lobe atrophy. *Frontiers in neurology* **12**: 653267.
- Moriguchi S., Takamiya A., Noda Y., Horita N., Wada M., Tsugawa S., Plitman E., Sano Y., Tarumi R. and Elsalhy M. (2019). Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Molecular Psychiatry* **24**(7): 952-964.
- Morris Jr S.M. (2002). Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annual review of nutrition* **22**(1): 87-105.
- Mukherjee S., Perez K.A., Dubois C., Nisbet R.M., Li Q.-X., Varghese S., Jin L., Birchall I., Streltsov V.A. and Vella L.J. (2021). Citrullination of amyloid- β peptides in alzheimer's disease. *ACS Chemical Neuroscience* **12**(19): 3719-3732.
- Murphy C.H., Saddler N.I., Devries M.C., Mcglory C., Baker S.K. and Phillips S.M. (2016). Leucine supplementation enhances integrative myofibrillar protein synthesis in free-living older men consuming lower-and higher-protein diets: A parallel-group crossover study. *The American journal of clinical nutrition* **104**(6): 1594-1606.
- Mustafa Öztürk, Şermin Yalın Sapmaz, Hasan Kandemir, Fatma Taneli and Aydemir Ö. (2020). The role of the kynurenine pathway and quinolinic acid in adolescent major depressive disorder. *International journal of clinical practice* **75**(4).
- Molina J.A., Jiménez-Jiménez F.J., Gómez P., Vargas C., Navarro J.A., Ortí-Pareja M., Gasalla T., Benito-León J., Bermejo F. and Arenas J.N. (1997). Decreased cerebrospinal fluid levels of neutral and basic amino acids in patients with parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* **150**(2): 123-127.
- Nagaoka A., Kunii Y., Hino M., Izumi R., Nagashima C., Takeshima A., Sainouchi M., Nawa H., Kakita A. and Yabe H. (2020). Aldh4a1 expression levels are elevated in postmortem brains of patients with schizophrenia and are associated with genetic variants in enzymes related to proline metabolism. *Journal of Psychiatric Research* **123**: 119-127.
- Nägga K., Rajani R., Mårdh E., Borch K., Mårdh S. and Marcusson J. (2003). Cobalamin, folate, methylmalonic acid, homocysteine, and gastritis markers in dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **16**(4): 269-275.
- Nascimento C.M.C., Stella F., Garlipp C.R., Santos R.F., Gobbi S. and Gobbi L.T.B. (2011). Serum homocysteine and physical exercise in patients with parkinson's disease. *Psychogeriatrics* **11**(2): 105-112.
- Naushad S.M., Jain J.M.N., Krishnaprasad C., Naik U. and Radha Rama Devi A. (2013). Autistic children exhibit distinct plasma amino acid profile. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* **50**(5): 474-478.
- Nazef K., Khelil M., Chelouti H., Kacimi G., Bendini M., Tazir M., Belarbi S., Cherifi M.E.H. and Djerdjouri B. (2014). Hyperhomocysteinemia is a risk factor for alzheimer's disease in an algerian population. *Archives of medical research* **45**(3): 247-250.
- Neuhaus A.H., Goldberg T.E., Hassoun Y., Bates J.A., Nassauer K.W., Sevy S., Opgen-Rhein C. and Malhotra A.K. (2009). Acute dopamine depletion with branched chain amino acids decreases auditory top-down event-related potentials in healthy subjects. *Schizophrenia research* **111**(1-3): 167-173.

- Nicholas A.P. (2011). Dual immunofluorescence study of citrullinated proteins in parkinson diseased substantia nigra. *Neuroscience letters* **495**(1): 26-29.
- Nie K., Zhang Y., Huang B., Wang L., Zhao J., Huang Z., Gan R. and Wang L. (2013). Marked n-acetylaspartate and choline metabolite changes in parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Parkinsonism & related disorders* **19**(3): 329-334.
- Nielsen J.E., Maltesen R.G., Havelund J.F., Færgeman N.J., Gotfredsen C.H., Vestergård K., Kristensen S.R. and Pedersen S. (2021). Characterising alzheimer's disease through integrative nmr-and lc-ms-based metabolomics. *Metabolism open* **12**: 100125.
- NIH. (2024, 2 May1s). Attention deficit hyperactivity disorder.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>.
- NIH. (2024, 2 May1s). Attention-deficit/ hyperactivity disorder.
<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd>.
- NIH. (2023). *Parkinson's disease: Causes, symptoms, and treatments*.
- Nilsson K., Gustafson L. and Hultberg B. (1999). Plasma homocysteine is a sensitive marker for tissue deficiency of both cobalamines and folates in a psychogeriatric population. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **10**(6): 476-482.
- Ningampalle M., Chakravarthy H., Sharma S., Shree S., Bhat A.R., Pradeepkiran J.A. and Devanathan V. (2023). Neurotransmitter systems in the etiology of major neurological disorders: Emerging insights and therapeutic implications. *Ageing research reviews*: 101994.
- Nyakas C., Granic I., Halmy L.G., Banerjee P. and Luiten P.G. (2011). The basal forebrain cholinergic system in aging and dementia. Rescuing cholinergic neurons from neurotoxic amyloid- β 42 with memantine. *Behavioural brain research* **221**(2): 594-603.
- Oades R.D., Dauvermann M.R., Schimmelmann B.G., Schwarz M.J. and Myint A.-M. (2010). Attention-deficit hyperactivity disorder (adhd) and glial integrity: S100b, cytokines and kynurenine metabolism-effects of medication. *Behavioral and Brain Functions* **6**: 1-14.
- Ogawa S., Koga N., Hattori K., Matsuo J., Ota M., Hori H., Sasayama D., Teraishi T., Ishida I. and Yoshida F. (2018). Plasma amino acid profile in major depressive disorder: Analyses in two independent case-control sample sets. *Journal of Psychiatric Research* **96**: 23-32.
- Ohmichi T., Kasai T., Shinomoto M., Kitani-Morii F., Fujino Y., Menjo K. and Mizuno T. (2023). Serum leucine-rich α 2 glycoprotein as a potential biomarker for systemic inflammation in parkinson's disease. *Plos one* **18**(2): e0282153.
- Ohtsu H., Kuramasu A., Tanaka S., Terui T., Hirasawa N., Hara M., Makabe-Kobayashi Y., Yamada N., Yanai K. and Sakurai E. (2002). Plasma extravasation induced by dietary supplemented histamine in histamine-free mice. *European journal of immunology* **32**(6): 1698-1708.
- Olesen J., Gustavsson A., Svensson M., Wittchen H.U., Jönsson B., Group C.S. and Council E.B. (2012). The economic cost of brain disorders in europe. *European Journal of Neurology* **19**(1): 155-162.
- Ömerhoca S., Akkaş S.Y. and İçe N.K. (2018). Multiple sclerosis: Diagnosis and differential diagnosis. *Archives of Neuropsychiatry* **55**(Suppl 1): S1.
- Orešić M., Anderson G., Mattila I., Manoucheri M., Soininen H., Hyötyläinen T. and Basignani C. (2018). Targeted serum metabolite profiling identifies metabolic signatures in patients with

- alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and brain tumor. *Frontiers in Neuroscience* **11**: 747.
- Ormstad H., Bryn V., Verkerk R., Skjeldal O.H., Halvorsen B., Saugstad O.D., Isaksen J. and Maes M. (2018). Serum tryptophan, tryptophan catabolites and brain-derived neurotrophic factor in subgroups of youngsters with autism spectrum disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* **17**(8): 626-639.
- Owens D.F. and Kriegstein A.R. (2002). Is there more to gaba than synaptic inhibition? *Nature Reviews Neuroscience* **3**(9): 715-727.
- Padgett C.L. and Slesinger P.A. (2010). Gabab receptor coupling to g-proteins and ion channels. *Advances in pharmacology* **58**: 123-147.
- Panula P., Chazot P.L., Cowart M., Gutzmer R., Leurs R., Liu W.L., Stark H., Thurmond R.L. and Haas H.L. (2015). International union of basic and clinical pharmacology. Xeviii. Histamine receptors. *Pharmacological reviews* **67**(3): 601-655.
- Papakostas G.I., Cassiello C.F. and Iovieno N. (2012). Folate and s-adenosylmethionine for major depressive disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry* **57**(7): 406-413.
- Park G., Tan J., Garcia G., Kang Y., Salvesen G. and Zhang Z. (2016). Regulation of histone acetylation by autophagy in parkinson disease. *Journal of Biological Chemistry* **291**(7): 3531-3540.
- Parpura V. and Haydon P.G. (2008). Astrocytes in (patho) physiology of the nervous system, Springer Science & Business Media.
- Paşca S.P., Nemeş B., Vlase L., Gagyi C.E., Dronca E., Miu A.C. and Dronca M. (2006). High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life sciences* **78**(19): 2244-2248.
- Patriarca E.J., Cermola F., D'aniello C., Fico A., Guardiola O., De Cesare D. and Minchiotti G. (2021). The multifaceted roles of proline in cell behavior. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* **9**: 728576.
- Pendyam S., Mohan A., Kalivas P.W. and Nair S.S. (2012). Role of perisynaptic parameters in neurotransmitter homeostasis—computational study of a general synapse. *Synapse* **66**(7): 608-621.
- Peng S., Li W., Lv L., Zhang Z. and Zhan X. (2018). Bdnf as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discovery medicine* **26**(143): 127-136.
- Petty F. and Schlessner M.A. (1981). Plasma gaba in affective illness: A preliminary investigation. *Journal of affective disorders* **3**(4): 339-343.
- Picca A., Calvani R., Landi G., Marini F., Biancolillo A., Gervasoni J., Persichilli S., Primiano A., Urbani A. and Bossola M. (2019). Circulating amino acid signature in older people with parkinson's disease: A metabolic complement to the exosomes in parkinson disease (expand) study. *Experimental Gerontology* **128**: 110766.
- Porsteinsson A.P., Isaacson R., Knox S., Sabbagh M.N. and Rubino I. (2021). Diagnosis of early alzheimer's disease: Clinical practice in 2021. *The journal of prevention of Alzheimer's disease* **8**: 371-386.
- Postiglione A., Milan G., Ruocco A., Gallotta G., Guiotto G. and Di Minno G. (2001). Plasma folate, vitamin b12, and total homocysteine and homozygosity for the c677t mutation of the 5, 10-

methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with alzheimer's dementia: A case-control study. *Gerontology* **47**(6): 324-329.

- Predescu E., Vaidean T., Rapciuc A.-M. and Sipos R. (2024). Metabolomic markers in attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd) among children and adolescents—a systematic review. *International journal of molecular sciences* **25**(8): 4385.
- Qian X.H., Liu X.-L., Zhang B., Lin Y., Xu J.-H., Ding G. and Tang H. (2023). Investigating the causal association between branched chain amino acids and alzheimer's disease: A bidirectional mendelian randomized study. *Frontiers in Nutrition* **10**: 443.
- Quadri P., Fragiaco C., Pezzati R., Zanda E., Tettamanti M. and Lucca U. (2005). Homocysteine and b vitamins in mild cognitive impairment and dementia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **43**(10): 1096-1100.
- Quadri P., Fragiaco C., Pezzati R., Zanda E., Forloni G., Tettamanti M. and Lucca U. (2004). Homocysteine, folate, and vitamin b-12 in mild cognitive impairment, alzheimer disease, and vascular dementia. *The American journal of clinical nutrition* **80**(1): 114-122.
- Randazzo M., Prato A., Messina M., Meli C., Casabona A., Rizzo R. and Barone R. (2023). Neuroactive amino acid profile in autism spectrum disorder: Results from a clinical sample. *Children* **10**(2): 412.
- Ranjbar-Slamloo Y. and Fazlali Z. (2020). Dopamine and noradrenaline in the brain; overlapping or dissociate functions? *Frontiers in molecular neuroscience* **12**: 334.
- Rapin I. (1995). Autistic regression and disintegrative disorder: How important the role of epilepsy? *Seminars in Pediatric Neurology*, Elsevier.
- Raszewski G., Chwedorowicz R., Chwedorowicz A. and Rothenberg K.G. (2016). Homocysteine, antioxidant vitamins and lipids as biomarkers of neurodegeneration in alzheimer's disease versus non-alzheimer's dementia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* **23**(1).
- Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Bianchi G., Martelli M., Talerico T., Servadei L., Zoli M. and Mariani E. (2004). Plasma amino acid concentrations in patients with amnesic mild cognitive impairment or alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition* **80**(2): 483-488.
- Reddy P.H. (2014). Misfolded proteins, mitochondrial dysfunction, and neurodegenerative diseases. *Biochimica et biophysica acta* **1842**(8): 1167.
- Reddy P.H., Yin X., Manczak M., Kumar S., Pradeepkiran J.A., Vijayan M. and Reddy A.P. (2018). Mutant app and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and synaptic damage in hippocampal neurons from alzheimer's disease. *Human molecular genetics* **27**(14): 2502-2516.
- Rice C. and Van Naarden Braun K. (2007). Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, united states, 2000; prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, united states, 2002; and, evaluation of a methodology for a collaborative multiple source surveillance network for autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, united states, 2002.
- Rietveld M.J., Hudziak J.J., Bartels M., Van Beijsterveldt C. and Boomsma D.I. (2004). Heritability of attention problems in children: Longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **45**(3): 577-588.

- Roh E., Song D.K. and Kim M.-S. (2016). Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Experimental & molecular medicine* **48**(3): e216-e216.
- Rose S., Niyazov D.M., Rossignol D.A., Goldenthal M., Kahler S.G. and Frye R.E. (2018). Clinical and molecular characteristics of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder. *Molecular diagnosis & therapy* **22**: 571-593.
- Rosen T.E., Mazefsky C.A., Vasa R.A. and Lerner M.D. (2018). Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *International review of psychiatry* **30**(1): 40-61.
- Rosi E., Grazioli S., Villa F.M., Mauri M., Gazzola E., Pozzi M., Molteni M. and Nobile M. (2020). Use of non-pharmacological supplementations in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: A critical review. *Nutrients* **12**(6): 1573.
- Rosini M., Simoni E., Caporaso R., Basagni F., Catanzaro M., Abu I.F., Fagiani F., Fusco F., Masuzzo S. and Albani D. (2019). Merging memantine and ferulic acid to probe connections between nmda receptors, oxidative stress and amyloid- β peptide in alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry* **180**: 111-120.
- Ross J.A. and Van Bockstaele E.J. (2021). The locus coeruleus-norepinephrine system in stress and arousal: Unraveling historical, current, and future perspectives. *Frontiers in psychiatry* **11**: 601519.
- Rubio-Casillas A. and Fernández-Guasti A. (2016). The dose makes the poison: From glutamate-mediated neurogenesis to neuronal atrophy and depression. *Reviews in the Neurosciences* **27**(6): 599-622.
- Sağlam E., Bilgiç A., Abuşoğlu S., Ünlü A. and Sivrikaya A. (2021). The role of tryptophan metabolic pathway in children with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Psychiatry Research* **298**: 113770.
- Sakurai M., Yamamoto, Y., Kanayama, N., Hasegawa, M., Mouri, A., Takemura, M., Matsunami, H., Miyauchi, T., Tokura, T., Kimura, H. And Ito, M. (2020). Serum metabolic profiles of the tryptophan-kynurenine pathway in the high risk subjects of major depressive disorder. *Scientific Reports* **10**(1): 1961.
- Sampedro F., Martínez-Horta S., Horta-Barba A., Grothe M.J., Labrador-Espinosa M.A., Jesús S., Adarmes-Gómez A., Carrillo F., Puig-Davi A. and Lora F.R. (2022). Increased homocysteine levels correlate with cortical structural damage in parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* **434**: 120148.
- Sanacora G., Gueorguieva R., Epperson C.N., Wu Y.-T., Appel M., Rothman D.L., Krystal J.H. and Mason G.F. (2004). Subtype-specific alterations of γ -aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of general psychiatry* **61**(7): 705-713.
- Sathe N., Andrews J.C., Mcpheeters M.L. and Warren Z.E. (2017). Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorder: A systematic review. *Pediatrics* **139**(6).
- Sattler R. and Tymianski M. (2001). Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Molecular neurobiology* **24**: 107-129.
- Savitz J., Drevets W.C., Wurfel B.E., Ford B.N., Bellgowan P.S., Victor T.A., Bodurka J., Teague T.K. and Dantzer R. (2015a). Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity* **46**: 55-59.

- Savitz J., Dantzer R., Meier T.B., Wurfel B.E., Victor T.A., McIntosh S.A., Ford B.N., Morris H.M., Bodurka J. and Teague T.K. (2015b). Activation of the kynurenine pathway is associated with striatal volume in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* **62**: 54-58.
- Schmaal L., Hibar D., Sämann P.G., Hall G., Baune B., Jahanshad N., Cheung J., Van Erp T., Bos D. and Ikram M.A. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA major depressive disorder working group. *Molecular psychiatry* **22**(6): 900-909.
- Schousboe A., Scafidi S., Bak L.K., Waagepetersen H.S. and Mckenna M.C. (2014). Glutamate metabolism in the brain focusing on astrocytes. *Glutamate and ATP at the Interface of Metabolism and Signaling in the Brain*: 13-30.
- Sedlak T.W., Paul B.D., Parker G.M., Hester L.D., Snowman A.M., Taniguchi Y., Kamiya A., Snyder S.H. and Sawa A. (2019). The glutathione cycle shapes synaptic glutamate activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **116**(7): 2701-2706.
- Segal D., Kuczenski R. and Mandell A. (1974). Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. *Biological Psychiatry* **9**(2): 147-159.
- Setiawan E., Wilson A.A., Mizrahi R., Rusjan P.M., Miler L., Rajkowska G., Suridjan I., Kennedy J.L., Rekkas P.V. and Houle S. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry* **72**(3): 268-275.
- Shibuya K. and Collaborators G.B.O.D.S. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*.
- Shimmura C., Suda S., Tsuchiya K.J., Hashimoto K., Ohno K., Matsuzaki H., Iwata K., Matsumoto K., Wakuda T. and Kamenoy Y. (2011). Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PloS one* **6**(10): e25340.
- Shimomura Y. and Kitaura Y. (2018). Physiological and pathological roles of branched-chain amino acids in the regulation of protein and energy metabolism and neurological functions. *Pharmacological Research* **133**: 215-217.
- Siddik M.a.B., Mullins C.A., Kramer A., Shah H., Gannaban R.B., Zabet-Moghaddam M., Huebinger R.M., Hegde V.K., Mohankumar S.M. and Mohankumar P.S. (2022). Branched-chain amino acids are linked with alzheimer's disease-related pathology and cognitive deficits. *Cells* **11**(21): 3523.
- Simińska E. and Koba M. (2016). Amino acid profiling as a method of discovering biomarkers for early diagnosis of cancer. *Amino Acids* **48**(6): 1339-1345.
- Simpson I.A., Dwyer D., Malide D., Moley K.H., Travis A. and Vannucci S.J. (2008). The facilitative glucose transporter glut3: 20 years of distinction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **295**(2): E242-E253.
- Siracusano M., Riccioni A., Abate R., Benvenuto A., Curatolo P. and Mazzone L. (2020). Vitamin d deficiency and autism spectrum disorder. *Current pharmaceutical design* **26**(21): 2460-2474.
- Skalny A.V., Skalny A.A., Lobanova Y.N., Korobeinikova T.V., Ajsuvakova O.P., Notova S.V., Burtseva T.I., Skalnaya M.G. and Tinkov A.A. (2020). Serum amino acid spectrum in children with autism spectrum disorder (asd). *Research in Autism Spectrum Disorders* **77**: 101605.

- Skalny A.V., Mazaletskaya A.L., Zaitseva I.P., Skalny A.A., Spandidos D.A., Tsatsakis A., Lobanova Y.N., Skalnaya M.G., Aschner M. and Tinkov A.A. (2021). Alterations in serum amino acid profiles in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biomedical Reports* **14**(5): 1-6.
- Smith Q., Mandula H. and Parepally J.M. (2006). Amino acid transport across the blood—brain barrier. *Handbook of biologically active peptides*, Elsevier: 1415-1422.
- Son H., Baek J.H., Go B.S., Jung D.-H., Sontakke S.B., Chung H.J., Lee D.H., Roh G.S., Kang S.S. and Cho G.J. (2018). Glutamine has antidepressive effects through increments of glutamate and glutamine levels and glutamatergic activity in the medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology* **143**: 143-152.
- Song J.H., Park M.H., Han C., Jo S.A. and Ahn K. (2010). Serum homocysteine and folate levels are associated with late-life dementia in a Korean population. *Osong Public Health and Research Perspectives* **1**(1): 17-22.
- Song Y., Quan M., Li T. and Jia J. (2022). Serum homocysteine, vitamin B₁₂, folate, and their association with mild cognitive impairment and subtypes of dementia. *Journal of Alzheimer's Disease* **90**(2): 681-691.
- Sorgdrager F.J.H., Doornbos B., Penninx B.W.J.H., De Jonge P. and Kema I.P. (2017). The association between the hypothalamic pituitary adrenal axis and tryptophan metabolism in persons with recurrent major depressive disorder and healthy controls. *Journal of affective disorders* **222**: 32-39.
- Sperk G., Furtinger S., Schwarzer C. and Pirker S. (2004). GABA and its receptors in epilepsy. *Recent advances in epilepsy research*: 92-103.
- Stahl S.M. and Stahl S.M. (2000). *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*, Cambridge university press.
- Stazi M. and Wirths O. (2021). Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits, neuron loss, and impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology* **58**: 204-216.
- Steele M., Jensen P.S. and Quinn D.M. (2006). Remission versus response as the goal of therapy in ADHD: A new standard for the field? *Clinical therapeutics* **28**(11): 1892-1908.
- Steinmetz J.D., Seeher K.M., Schiess N., Nichols E., Cao B., Servili C., Cavallera V., Cousin E., Hagins H. and Moberg M.E. (2024). Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *The Lancet Neurology* **23**(4): 344-381.
- Stoker T.B., Mason S.L., Greenland J.C., Holden S.T., Santini H. and Barker R.A. (2022). Huntington's disease: Diagnosis and management. *Practical neurology* **22**(1): 32-41.
- Sun P., Shi S., Wang L., Sun Z., Wang S., Zhang Y., Qu C. and Wang C. (2016). The correlative analysis of IL-1 β , IL-6, TNF- α , Hcy, hs-CRP and interleukin 1 receptor antagonist in different types of dementia in patients with cognitive dysfunction. *Int J Clin Exp Med* **9**(9): 18569-18573.
- Surmeier D.J. (2018). Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *The FEBS journal* **285**(19): 3657-3668.
- Tannorella P., Stoccoro A., Tognoni G., Petrozzi L., Salluzzo M.G., Ragalmuto A., Siciliano G., Haslberger A., Bosco P. and Bonuccelli U. (2015). Methylation analysis of multiple genes in blood DNA of Alzheimer's disease and healthy individuals. *Neuroscience letters* **600**: 143-147.

- Taylor W.D., Mcquoid D.R., Payne M.E., Zannas A.S., Macfall J.R. and Steffens D.C. (2014). Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **22**(12): 1504-1512.
- Teleanu R.I., Niculescu A.-G., Roza E., Vladăncu O., Grumezescu A.M. and Teleanu D.M. (2022). Neurotransmitters—key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system. *International journal of molecular sciences* **23**(11): 5954.
- Tellechea P., Pujol N., Esteve-Belloch P., Echeveste B., García-Eulate M., Arbizu J. and Riverol M. (2018). Early-and late-onset alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurología (English Edition)* **33**(4): 244-253.
- Teruya T., Chen Y.-J., Kondoh H., Fukuji Y. and Yanagida M. (2021). Whole-blood metabolomics of dementia patients reveal classes of disease-linked metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **118**(37): e2022857118.
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M. and Freedman M.S. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the mcdonald criteria. *The Lancet Neurology* **17**(2): 162-173.
- Tick B., Bolton P., Happé F., Rutter M. and Rijdsdijk F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **57**(5): 585-595.
- Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., Yndart A. and Nair M. (2019). Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*: 5541-5554.
- Tolosa E., Garrido A., Scholz S.W. and Poewe W. (2021). Challenges in the diagnosis of parkinson's disease. *The Lancet Neurology* **20**(5): 385-397.
- Tong Q., Xu Q., Xia Q., Yuan Y., Zhang L., Sun H., Shan H. and Zhang K. (2015). Correlations between plasma levels of amino acids and nonmotor symptoms in parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* **122**: 411-417.
- Tordera R.M., Garcia-García A., Elizalde N., Segura V., Aso E., Venzala E., Ramirez M.J. and Del Rio J. (2011). Chronic stress and impaired glutamate function elicit a depressive-like phenotype and common changes in gene expression in the mouse frontal cortex. *European Neuropsychopharmacology* **21**(1): 23-32.
- Tosukhowong P., Boonla C., Dissayabutra T., Kaewwilai L., Muensri S., Chotipanich C., Joutsa J., Rinne J. and Bhidayasiri R. (2016). Biochemical and clinical effects of whey protein supplementation in parkinson's disease: A pilot study. *Journal of the Neurological Sciences* **367**: 162-170.
- Tournissac M., Vandal M., Tremblay C., Bourassa P., Vancassel S., Emond V., Gangloff A. and Calon F. (2018). Dietary intake of branched-chain amino acids in a mouse model of alzheimer's disease: Effects on survival, behavior, and neuropathology. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* **4**: 677-687.
- Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J. and Dingledine R. (2010). Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews* **62**(3): 405-496.
- Treiman D.M. (2001). Gabaergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* **42**: 8-12.
- Tsujita N., Akamatsu Y., Nishida M.M., Hayashi T. and Moritani T. (2019). Effect of tryptophan, vitamin b6, and nicotinamide-containing supplement loading between meals on mood and

- autonomic nervous system activity in young adults with subclinical depression: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* **65**(6): 507-514.
- Tzingounis A.V. and Wadiche J.I. (2007). Glutamate transporters: Confining runaway excitation by shaping synaptic transmission. *Nature Reviews Neuroscience* **8**(12): 935-947.
- Van De Rest O., Van Der Zwaluw N.L. and De Groot L.C. (2013). Literature review on the role of dietary protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. *Amino Acids* **45**: 1035-1045.
- Varintra P., Anwar S.N.M.N., Shih S.-C. and Liu I.Y. (2024). The role of the gabaergic system on insomnia. *Tzu Chi Medical Journal* **36**(2): 103-109.
- Vasey C., McBride J. and Penta K. (2021). Circadian rhythm dysregulation and restoration: The role of melatonin. *Nutrients* **13**(10): 3480.
- Vasileva M., Graf R.K., Reinelt T., Petermann U. and Petermann F. (2021). Research review: A meta-analysis of the international prevalence and comorbidity of mental disorders in children between 1 and 7 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **62**(4): 372-381.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M., Shibuya K., Salomon J.A., Abdalla S. and Aboyans V. (2012). Years lived with disability (ylds) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *The lancet* **380**(9859): 2163-2196.
- Wang Q., Duan L., Li X., Wang Y., Guo W., Guan F. and Ma S. (2022). Glucose metabolism, neural cell senescence and alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences* **23**(8): 4351.
- Wang R., Sun H., Wang G. and Ren H. (2020). Imbalance of lysine acetylation contributes to the pathogenesis of parkinson's disease. *International journal of molecular sciences* **21**(19): 7182.
- Warepam M., Ahmad K., Rahman S., Rahaman H., Kumari K. and Singh L.R. (2020). N-acetylaspartate is an important brain osmolyte. *Biomolecules* **10**(2): 286.
- Weber Y.G., Biskup S., Helbig K.L., Von Spiczak S. and Lerche H. (2017). The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert review of molecular diagnostics* **17**(8): 739-750.
- Weller J. and Budson A. (2018). Current understanding of alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research* **7**.
- Widner B., Leblhuber F., Walli J., Tilz G., Demel U. and Fuchs D. (2000). Tryptophan degradation and immune activation in alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* **107**: 343-353.
- Wilens T.E. and Spencer T.J. (2010). Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. *Postgraduate medicine* **122**(5): 97-109.
- Willette A.A., Pappas C., Hoth N., Wang Q., Klinedinst B., Willette S.A., Larsen B., Pollpeter A., Li T. and Le S. (2021). Inflammation, negative affect, and amyloid burden in alzheimer's disease: Insights from the kynurenine pathway. *Brain, behavior, and immunity* **95**: 216-225.
- Willner P., Scheel-Krüger J. and Belzung C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & biobehavioral reviews* **37**(10): 2331-2371.

- WHO. (2004). Icd-10: International statistical classification of diseases and related health problems: Tenth revision, World Health Organization.
- WHO. (2021). Global status report on the public health response to dementia.
- Wu Y., Mai N., Zhong X., Wen Y., Zhou Y., Li H., Shang D., Hu L., Chen X. and Chen B. (2018). Kynurenine pathway changes in late-life depression with memory deficit. *Psychiatry Research* **269**: 45-49.
- Wu Y, Zhong X, Mai N, Wen Y, Shang D, Hu L, Chen B, Zhang M and Y. N. (2018). Kynurenine pathway changes in late-life depression. *Journal of affective disorders* **235**: 76-81.
- Wurfel B., Drevets W., Bliss S., Mcmillin J., Suzuki H., Ford B., Morris H., Teague T., Dantzer R. and Savitz J. (2017). Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis. *Translational psychiatry* **7**(5).
- Xie C., Soeda Y., Shinzaki Y., In Y., Tomoo K., Ihara Y. and Miyasaka T. (2015). Identification of key amino acids responsible for the distinct aggregation properties of microtubule-associated protein 2 and tau. *Journal of neurochemistry* **135**(1): 19-26.
- Xu E., Ji B., Jin K. and Chen Y. (2023). Branched-chain amino acids catabolism and cancer progression: Focus on therapeutic interventions. *Frontiers in Oncology* **13**: 1220638.
- Xu P., Chen A., Li Y., Xing X. and Lu H. (2019). Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological genomics* **51**(9): 432-442.
- Yabuki Y., Shioda N., Yamamoto Y., Shigano M., Kumagai K., Morita M. and Fukunaga K. (2013). Oral l-citrulline administration improves memory deficits following transient brain ischemia through cerebrovascular protection. *Brain research* **1520**: 157-167.
- Yamada Y., Yoshikawa T., Naganuma F., Kikkawa T., Osumi N. and Yanai K. (2020). Chronic brain histamine depletion in adult mice induced depression-like behaviours and impaired sleep-wake cycle. *Neuropharmacology* **175**: 108179.
- Yan Q.-S., Reith M.E., Jobe P.C. and Dailey J.W. (1997). Dizocilpine (mk-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain research* **765**(1): 149-158.
- Yan Z., Yang F., Sun L., Yu J., Sun L., Si Y. and Yao L. (2022). Role of gut microbiota-derived branched-chain amino acids in the pathogenesis of parkinson's disease: An animal study. *Brain, Behavior, and Immunity* **106**: 307-321.
- Yeram N., Dalvi S., Mankeshwar R., Patil V., Kale V., Jagiasi K. and Abichandani L. (2021). Relationship between cortisol, interleukin-6 and homocysteine in alzheimer's disease. *Qatar Medical Journal* **2021**(2): 33.
- Yildirim V., Simsek S., Cetin I. and Dokuyucu R. (2023). Kynurenine, kynurenic acid, quinolinic acid and interleukin-6 levels in the serum of patients with autism spectrum disorder. *Medicina* **59**(11): 1906.
- Yoo H.-S., Shanmugalingam U. and Smith P.D. (2022). Potential roles of branched-chain amino acids in neurodegeneration. *Nutrition*: 111762.
- Young K., Drevets W., Dantzer R., Teague T., Bodurka J. and Savitz J. (2016). Kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal activity during autobiographical memory recall in patients with depression. *Brain, behavior, and immunity*, .

- Young L.S., Bye R., Scheltinga M., Ziegler T.R., Jacobs D.O. and Wilmore D.W. (1993). Patients receiving glutamine-supplemented intravenous feedings report an improvement in mood. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **17**(5): 422-427.
- Yu X., Qian-Qian L., Cong Y., Xiao-Bing Z. and Hong-Zhu D. (2021). Reduction of essential amino acid levels and sex-specific alterations in serum amino acid concentration profiles in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research* **297**: 113675.
- Yujie W., Mai N., Zhong X., Wen Y., Zhou Y., Li H., Shang D., Hu L., Chen X. and Chen B. (2018). Kynurenine pathway changes in late-life depression with memory deficit. *Psychiatry Research* **269**: 45-49.
- Yuan Y.S., Zhou X.J., Tong Q., Zhang L., Zhang L., Qi Z.Q., Ge S. and Zhang K.Z. (2013). Change in plasma levels of amino acid neurotransmitters and its correlation with clinical heterogeneity in early parkinson's disease patients. *CNS neuroscience & therapeutics* **19**(11): 889-896.
- Yun Y., Zhang Q., Zhao W., Ma T., Fan H., Bai L., Ma B., Qi S., Wang Z. and An H. (2022). Relationship between the tryptophan-kynurenine pathway and painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychosomatic Research* **163**: 111069.
- Zafra F., Ibáñez I., Bartolomé-Martín D., Piniella D., Arribas-Blázquez M. and Giménez C. (2017). Glycine transporters and its coupling with nmda receptors. *Glial Amino Acid Transporters*: 55-83.
- Zahedi K., Barone S. and Soleimani M. (2022). Polyamines and their metabolism: From the maintenance of physiological homeostasis to the mediation of disease. *Medical Sciences* **10**(3): 38.
- Zaragoza R. (2020). Transport of amino acids across the blood-brain barrier. *Frontiers in physiology* **11**: 973.
- Zhang J., Rao V.M., Tian Y., Yang Y., Acosta N., Wan Z., Lee P.-Y., Zhang C., Kegeles L.S. and Small S.A. (2023). Detecting schizophrenia with 3d structural brain mri using deep learning. *Scientific Reports* **13**(1): 14433.
- Zhang L., Xie X., Sun Y. and Zhou F. (2022). Blood and csf homocysteine levels in alzheimer's disease: A meta-analysis and meta-regression of case-control studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*: 2391-2403.
- Zhang Y., He X., Qian Y., Xu S., Mo C., Yan Z., Yang X. and Xiao Q. (2022). Plasma branched-chain and aromatic amino acids correlate with the gut microbiota and severity of parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease* **8**(1): 48.
- Zhang W., Xiong B.-R., Zhang L.-Q., Huang X., Yuan X., Tian Y.-K. and Tian X.-B. (2021). The role of the gabaergic system in diseases of the central nervous system. *Neuroscience* **470**: 88-99.
- Zhang Y., Vanmeert M., Siekierska A., Ny A., John J., Callewaert G., Lescrinier E., Dehaen W., De Witte P.A. and Kaminski R.M. (2017). Inhibition of glutamate decarboxylase (gad) by ethyl ketopentenoate (ekp) induces treatment-resistant epileptic seizures in zebrafish. *Scientific Reports* **7**(1): 7195.
- Zheng L., Kong X., Cui Y., Wei Y., Zhang J. and Wei W. (2016). Conversion from mci to ad in patients with the apoe ε4 genotype: Prediction by plasma hcy and serum bdnf. *Neuroscience letters* **626**: 19-24.
- Zhou Y. and Danbolt N.C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission* **121**: 799-817.

Zhou Y., Zheng W., Liu W., Wang C., Zhan Y., Li H., Chen L. and Ning Y. (2019). Cross-sectional relationship between kynurenine pathway metabolites and cognitive function in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* **101**: 72-79.

Zou M., Li D., Wang L., Li L., Xie S., Liu Y., Xia W., Sun C. and Wu L. (2020). Identification of amino acid dysregulation as a potential biomarker for autism spectrum disorder in china. *Neurotoxicity research* **38**: 992-1000.



ÖZGEÇMİŞ

