



T. C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE SUİSİDAL GİRİŞİMLER SONRASI BAŞVURAN
HASTALARDA AMİNO ASİT METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Tansu GENÇER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır



-

T. C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE SUİSİDAL GİRİŞİMLER SONRASI BAŞVURAN
HASTALARDA AMİNO ASİT METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Tansu GENÇER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. Yusuf Kenan TEKİN

SİVAS

2022



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Üye:** Doç. Dr. Yusuf Kenan TEKİN**Üye:** Prof. Dr. İlhan KORKMAZ**Üye:** Prof. Dr. Fatma Mutlu KUKUL GÜVEN

Bu tez, 03/12/2019 tarih ve 2019-12/01 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

19.09.2022**Prof. Dr. Ahmet ALİM****Tıp Fakültesi Dekanı**



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Servise Suisidal Girişimler Sonrası Başvuran Hastalarda Amino Asit Metabolizmasındaki Değişikliklerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Kenan Tekin		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--		
	DESTEKLEYİCİ	--		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
	Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Servise Suisidal Girişimler Sonrası Başvuran Hastalarda Amino Asit Metabolizmasındaki Değişikliklerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019-12/01	Tarih: 03.12.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner (Başkan)	Gastroenteroloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Gülay Yıldırım (Başkan Yardımcısı)	Tıp Tarihi ve Etik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Ahmet Altun (Bildirimlerden sorumlu üye)	Tıbbi Farmakoloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Dr. Öğret. Üyesi Ziyet Çınar	Biyoistatistik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Dr. Öğret. Üyesi Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Dr. Öğret. Üyesi Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Servise Suisidal Girişimler Sonrası Başvuran Hastalarda Amino Asit Metabolizmasındaki Değişikliklerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mesut Parlak	Tıbbi Farmakoloji	Sivas Numune Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Ahmet Yılmaz	Aile Hekimi	Sivas Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Mehmet Sevim	Hukukçu	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyatı Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme; asistanlık eğitimim boyunca sabırla beni hep destekleyen, motive eden, devamlı yanımda olan çok kıymetli sevgili eşim Samet Barış GENÇER 'e, hayatımıza katıldığı günden bu yana sonsuz mutluluk ve motivasyon kaynağım olan biricik oğlum Ege Ateş GENÇER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan danışman hocam Doç. Dr. Yusuf Kenan TEKİN'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşıp eğitimimde büyük katkıları olan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum Acil Tıp Anabilim Dalı'nda çalışan asistan, hemşire ve tüm acil servis personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tansu GENÇER

Sivas, 2022

ÖZET

ACİL SERVİSE SUİSİDAL GİRİŞİMLER SONRASI BAŞVURAN HASTALARDA AMİNO ASİT METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN BELİRLENMESİ

İntihar davranışı son yıllarda hayatı tehdit eden erken ölümlerin önlenabilir sık sebepleri arasındadır. Özellikle depresyon dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluklar arasında yer alırken, intihar davranışı sergileyen hasta popülasyonunda da sıklıkla rastlanmaktadır. Depresyon, genel popülasyonda görülen önemli psikiyatrik bozukluk olup ilk basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda oldukça sık rastlanmaktadır.

Hastaların intihar girişimi sonrası başvuru yeri acil servisler olduğundan, hastane acil servislerinde bu popülasyona yönelik yapılan çalışmalar ve araştırmalar oldukça önemlidir. Çalışmamız acil serviste başlangıç anında yapılmış olup, sosyoekonomik ve demografik özellikler ile birlikte plazmadaki tüm amino asit düzeylerinin ölçülmesi esasına dayanmıştır.

Çalışmamızda amacımız; intihar girişimi olan hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılması sonrası; depresif duygudurumu olan hasta popülasyonunda plazma amino asit düzeylerini analiz etmektir. Ayrıca amaç bu amino asit düzeylerindeki değişiklikleri izleyip çözümler üreterek literatüre katkı sağlamaktır.

Çalışmamızda 35 birey hasta grubunu, 35 birey de kontrol grubunu oluşturdu. Toplamda 70 bireyin incelendiği araştırmada kontrol grubunu hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette seçtik. Böylece amino asit düzeylerinde amacımıza uygun güvenilir veriler elde ettik.

Kadın cinsiyette, öğrenim durumu kısıtlı, sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde intihar davranışının daha sık görüldüğü sonucuna vardık. İntihar şekli olarak genellikle ilaç alımının tercih edildiğini tespit ettik.

Beslenme yoluyla alınan esansiyel amino asitler içerisinde özellikle de ruh halini etkileyen önemli nörotransmitter (serotonin, noradrenalin, dopamin vb.) öncülü amino asitlerde önemli derecede düşüklük saptadık. Aynı zamanda iskelet-kas sistemini etkileyen ve enerji metabolizmasında aktif rol oynayan amino asitlerde (lösin, izolösin, valin) de önemli derecede düşüklük saptadık.

Dr. Tansu GENÇER

Acil Tıp A.B.D. Sivas, 2022

Anahtar Kelimeler: İntihar davranışı, Depresyon, Amino Asit, Demografik Özellikler, Sosyoekonomik Düzey

ABSTRACT

DETERMINATION OF CHANGES IN AMINO ACID METABOLISM IN PATIENTS AFTER EMERGENCY SERVICE SUICIDAL INTERVENTIONS

Suicidal behavior is among the preventable common causes of life-threatening premature deaths in recent years. Especially depression is among the most common psychiatric disorders in the world, and it is frequently encountered in the patient population who exhibit suicidal behavior. Depression is an important psychiatric disorder in the general population and it is quite common in patients admitted to primary health care facilities.

Since the referral point of patients after suicide attempt is the emergency services, studies and researches on this population in hospital emergency services are very important. Our study was conducted in the emergency department in the acute period and was based on the measurement of all amino acid levels in plasma together with socioeconomic and demographic characteristics.

Our aim in our study; After the comparison of the patients with suicide attempt with the control group; to analyze plasma amino acid levels in a population of patients with depressed mood. In addition, the aim is to contribute to the literature by monitoring the changes in these amino acid levels and generating solutions.

In our study, 35 individuals constituted the patient group and 35 individuals constituted the control group. In the study, which examined 70 individuals in total, we chose the control group with a similar age and gender to the patient group. Thus, we obtained reliable data on amino acid levels that fit our purpose.

We concluded that suicidal behavior is more common in women with limited educational background and low socioeconomic level. We determined that taking medication is generally preferred as a form of suicide.

We found a significant decrease in essential amino acids, especially in amino acids, which are important neurotransmitter (serotonin, noradrenaline, dopamine, etc.) precursors that affect mood. At the same time, we found a significant decrease in amino acids (lysine, isoleucine, valine) that affect the skeletal-muscular system and play an active role in energy metabolism.

Dr.Tansu GENÇER

Department Of Emergency Medicine, Sivas, 2022

Key Words: Suicidal behavior, Depression, Amino Acid, Demographic Features, Socioeconomic Level

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xviii
TABLolar DİZİNİ	xx
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyon.....	3
2.2. İntihar Davranışı.....	6
2.3. Amino Asitler	8
2.3.1. Amino Asitlerin Genel Yapısı ve Genel Bakış	8
2.3.2. Amino Asit Metabolizması	9
2.3.3. Amino Asitlerin Biyosentezi.....	12
2.3.4. Plazmadaki Amino Asit Seviyeleri ve Metabolik Önemi	13
2.3.5. Plazma Amino Asit Seviyelerini Etkileyen Faktörler	15
2.3.6. Duygudurum Bozukluklarında Amino Asit Metabolizması	16
2.3.7. Amino Asitlerin Sınıflandırılması ve Özellikleri	16
2.3.7.1. Nonpolar Alifatik (Düz Zincirli) Amino Asitler	17
-Glisin.....	17
-Alanin.....	18
-Metiyonin.....	20
-Prolin.....	21
2.3.7.1.1. Dallı Zincirli Amino Asitler (BCAAs).....	22
-Valin.....	23
-Lösin	24
-İzolösin.....	25

	xiv
2.3.7.2. Aromatik (Halka Zincirli) Amino Asitler	26
-Fenilalanin.....	26
-Triptofan	27
-Tirozin.....	28
2.3.7.3. Yüksüz Polar Yan Zincirli Amino Asitler.....	29
-Serin	30
-Treonin.....	31
-Sistein.....	32
-Asparajin	33
-Glutamin	33
2.3.7.4. Bazık Yan Zincirli Amino Asitler	34
-Histidin.....	35
-Lizin	36
-Arjinin	37
2.3.7.5. Asidik Yan Zincirli Amino Asitler.....	38
-Aspartat, Aspartik Asit.....	38
-Glutamat, Glutamik Asit.....	39
2.3.8. Amino Asitlerin Nörohumoral Sistem Üzerindeki Etkileri.....	40

3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Araştırmanın Tipi.....	42
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	42
3.3. Araştırmada Kullanılan Malzemeler ve Yöntemler.....	43
3.4. Dışlama Kriterleri	43
3.5. İstatistiksel Analiz	43
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	44

4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR.....	57
8. ÖZGEÇMİŞ	73



SİMGELER VE KISALTMALAR

AA:	Amino Asit
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
RNA:	Ribo Nükleik Asit
tRNA:	Taşıyıcı Ribo Nükleik Asit
NMDA:	N-Metil-D-Aspartik Asit
BCAAs:	Dallı Zincirli Amino Asitler
LNAA:	Büyük Nötral Amino Asit
SAM:	S-Adenozil-L-Metiyonin
ALS:	Amniyotrofik Lateral Skleroz
GABA:	Gama Aminobütirik Asit
COVID-19:	Yeni Tip Koronavirüs 2019
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
Gly,G:	Glisin
Thr, T:	Treonin
Ala, A:	Alanin
Cys, C:	Sistein
Val,V:	Valin
Met, M:	Metiyonin
Leu, L:	Lösin
Asn,N:	Asparajin
Ile, I:	İzolösin
Gln, Q:	Glutamin

Pro, P: Prolin

Asp, D: Aspartat

Phe, F: Fenilalanin

Glu, E: Glutamat

Tyr, Y: Tirozin

Lys, K: Lizin

Trp, W: Triptofan

Arg, R: Arjinin

Ser, S: Serin

His, H: Histidin

HSV: Herpes Simpleks Virüs

NAC: N-Asetil Sistein

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

ENOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PAH: Fenilalanin Hidroksilaz

AKU: Alkaptonüri

HT: Herediter Tirozinemi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

µmol/L: Mikromol/litre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	9
Şekil 2.	18
Şekil 3.	19
Şekil 4.	20
Şekil 5.	21
Şekil 6.	23
Şekil 7.	24
Şekil 8.	25
Şekil 9.	26
Şekil 10.	27
Şekil 11.	28
Şekil 12.	30
Şekil 13.	31
Şekil 14.	32
Şekil 15.	33

Şekil 16	34
Şekil 17	35
Şekil 18	36
Şekil 19	37
Şekil 20	38
Şekil 21	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.....	11
Tablo 2.....	14
Tablo 3.....	44
Tablo 4.....	45
Tablo 5.....	45
Tablo 6.....	46
Tablo 7.....	46
Tablo 8.....	47
Tablo 9.....	48
Tablo 10.....	49
Tablo 11.....	49
Tablo 12.....	50
Tablo 13.....	51

1.

GİRİŞ VE AMAÇ

İntihar; ruh hali ve bilişsel işlevler üzerinde özellikle de fizyolojik, biyolojik ve sosyolojik yönleri olan karmaşık bir insan davranışıdır. İntihar davranışının psikososyal yönü birçok çalışmada incelenmiş olup, nörobiyolojisi ise yeterince aydınlatılamamıştır(1).

Günümüzde depresyonun yol açtığı intihar davranışı, hem bireysel hem de toplumu ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur.

Beslenme şekli, kişide ruh hali ve davranışlar üzerinde önemli bir etki göstermektedir. Yüksek miktarda karbonhidrat alımı beyinde triptofan alımının artmasına ve dolayısıyla serotonin sentezinin uyarılmasına neden olabilir. Serotonin salınımının artması afektif bozukluğu olan insanlarda uyanıklığa yol açmaktadır. Uyanıklığın artması özellikle bu populasyonda intihar düşüncesini artırmaktadır. Yüksek miktarda protein alımı uyanıklık seviyesini artırabilir. Dallı zincirli amino asitlerin alımı akut manik semptomları hafifletebilmektedir(2).

Amino asitler insanlar için besin maddesi olarak vazgeçilmez olduğu gibi aynı zamanda insan vücudunun hem fiziksel hem biyolojik hem de ruhsal fonksiyonlarının kontrolünde ve düzenlenmesinde temel rol oynar(3,4).

Doğada yaklaşık 300 amino asit bulunurken bunlardan 20 tanesi standart amino asit olarak bilinmektedir. Standart amino asitler DNA tarafından kodlanır ve uygun tRNA antikodonları bulunmaktadır. Amino asitler, özellikle insanlarda tüm yaşamsal fonksiyonların devamında rol alan nörotransmitterler, hormonlar ve enzimlerin sentezinde anahtar öncülerdir. Genel olarak, insan vücudunun % 20'si amino asitlerden ve bunların metabolitlerinden oluşur, birçok metabolik yolda önemli rol oynarlar(5). Amino asitlerden protein sentezi, DNA ve RNA'nın fonksiyonları ile ilgilidir.

Çalışmamızda acil servise suicidal girişimler sonucu başvuran hastaların başvuru anındaki plazma amino asit düzeyleri ölçülecektir.

Bu çalışmanın amacı, amino asit alımı ile düşük ruh hali arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Suisidal girişimi olan hastalarda plazma aa düzeylerinin nasıl etkilendiğini belirlemek, bu aa düzeylerindeki değişiklikler izlenerek çözümler üretmek ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

Günümüzde psikiyatrik sorunların varlığı önemli ölçüde artmıştır. Bu hem bireysel hem de toplumsal boyutta, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tıbbi yardım için başvuran hastaların yaklaşık %75'inde müdahale gerektirecek düzeyde psikiyatrik sorun bulunmaktadır. Sözlük anlamıyla çökkünlük olarak Türkçe'ye çevrilen depresyon, anlık bir ruh hali, bir sendrom ve ya bir hastalık olarak karşımıza çıkabilir(6). Depresyon, genel popülasyonda en sık görülen psikiyatrik bozukluk olup(7) ilk basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda en sık görülen zihinsel sağlık durumudur(8,9,10,11). Depresyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda milyarlarca dolar olan önemli bir ekonomik yük getirmektedir(12).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2020 yılına kadar depresyonun sağlıkta küresel hastalık yükleri ele alındığında ikinci sırada yer alacağını tahmin etmiştir(13,14).

Son 20 yılda internetin kullanılabilirliğinin artması, halkın depresyon hakkında bilgi sahibi olmasına ve tedavi arama davranışını etkilemesine zemin oluşturmuştur(15).

Tüm dünyayı etkisi altına alan, hem sağlık sistemini hem de toplumların refah düzeyini etkileyen koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ekonomik ve sosyal etkilerin yanı sıra psikolojik etkileri ile de insanlığı oldukça olumsuz yönde etkilemiştir. Bu pandemi sürecinde çeşitli araştırmalar ve bilimsel makaleler; ruhsal sağlık sorunları ve depresyonun epidemiyolojisi hakkında raporlar yayınlamaktadır. Mevcut çalışmalar COVID-19'dan etkilenen bireylerde depresyon, dürtüsellik, anksiyete, stres, panik atak, uyku bozuklukları, intihar davranışı başta olmak üzere yüksek zihinsel sağlık sorunları oluştuğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, COVID-19'da mevcut akıl sağlığı problemi olan tanımlı hasta popülasyonunda dahi atak sıklığının ve dürtüselliklerinin arttığı kanıtlanmıştır. Mevcut kanıtlar, bu pandeminin küresel sağlık sorunu olması yanında aynı zamanda psikiyatrik bir salgın olduğunu gözler önüne sermektedir. COVID-19 salgını sırasında toplumlarda psikososyal zorlukları ele alarak ruh sağlığını geliştirmek amacıyla çok yönlü çalışmalar ve multidisipliner yaklaşımlar benimsenerek geliştirilmelidir(16).

Geçmiş ve gelecek araştırma karşılaştırmaları dönemsel depresyon prevalansını belirlemek için oldukça önemlidir(17,18). Dünya çapında depresyondan muzdarip her yaştan tahmini 350 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir(13).

İnsanlık tarihi kadar eski olan depresif bozukluğun etiyolojisini açıklamaya yönelik görüşler Hippocrates'e kadar gitmektedir. Günümüzde depresyonla ilgili bilgiler arttıkça patogenezi aydınlatmak, klinik belirtilerle aralarında bağ kurmak depresyonun tedavisi ve önlenmesi için yeni imkanlar sağlamıştır.

Depresyon hemen tüm yaş gruplarında kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlenmektedir. Bu farklılığın sebeplerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu sebeplerin başında psikososyal faktörler gelmektedir. Kadınlar günümüzde maddi manevi büyük yük altındadır. Gelişmiş ülkelerde kadın hem anne, hem iş kadını, hem eş hem de ev hanımı rollerinin hepsini üstlenmiş durumdadır. Kadınlar depresyonun bütün şiddetlerinde ve formlarında hekim başvurusu yaparken; erkekler daha ağır depresyonlarda ve aile zoru ile yardım aramaktadır(19,20).

Depresyonun oluş sebeplerini genetik, biyolojik ve psikososyal etkenler olarak 3 ana başlık altında toplamak mümkündür. Depresyonda yapılan çalışmalarda ailesel bir gidiş olduğu kabul edilmektedir. Genetik geçişin tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte poligenetik ve heterojen olduğu düşünülmektedir(21).

Depresyonda biyokimyasal etkenler incelendiğinde; norepinefrin depresif duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde en çok araştırılan nörotransmitterlerden biridir. Norepinefrin depolarını boşaltan ve düzeyini azaltan ilaçların depresyona yol açtığı tespit edilmiştir. İntihar sonucu ölen kişilerde yapılan incelemelerde beyindeki seratonin hormon metabolitleri oldukça düşük saptanmıştır(22). Psikotik belirtili intihara meyilli depresyonlarda BOS dopamin seviyeleri düşük bulunmuştur. Beyinde dopamin azalması zihinsel aktivitenin azaldığı depresyona ve öğrenme yetersizliğine sebep olur. Dopamin düzeyini yükselten ilaçlar klinik belirtileri azaltır(23).

Yapılan nörofizyolojik, nöroendokrinolojik çalışmalarda da özellikle depresif hastalarda uyku sürekliliğinde bozulmalar gözlenir. Çoğu olguda genetik, biyolojik ve psikososyal etkenlerin birbirleri ile etkileşmesi muhtemeldir.

Depresyon, kronik bir hastalık olarak kabul edilir. Tedavi edilmeyen depresyon kronikleşir, atak sayısı arttıkça da yıkım artar(24).

Tekrarlama ihtimali, epizodların sayısı ile ilişkili olup uzun süreli ilaç bakımı ve psikolojik danışmanlık gerektirir. Hafif ya da orta şiddette depresyonu olan hastalar çoğunlukla hekimler tarafından etkin bir şekilde tedavi edilebilir; ancak şiddetli olgular ve tedaviye yanıt vermeyen hastalar sıklıkla intihara meyillidir(25).

Depresyonun kliniğini 4 başlık altında toplamak mümkündür. Bunlar; kognitif (bilişsel) bozukluk belirtiler, duygulanım bozuklukları, davranış bozuklukları ve fizyolojik bozukluklardır. Bilişsel bozukluklar; konuşma yavaşlaması, monoton ve gecikmeli cevap verme, kişisel yetersizlik, kendini eleştirme, suçlama, umutsuzluk, karamsarlık, geleceğe dair endişeler, somatik yakınmalar, unutkanlık, dikkatte azalma vb. yakınmaları içerir. Duygulanım bozuklukları arasında ilgi kaybı, zevk alamama, çaresizlik, keder, anksiyete, obsesyon, panik bozukluklar yer alır. Davranış bozuklukları depresif hastalarda genel bir çöküntü hali yönüyle anlaşılır. Yüz ifadesi donuk, sarkık bir yüz, omuzlar çökmüş vaziyette olurlar. Konuşma yavaşlamıştır. Fizyolojik bozukluklarda ise iştah azalması, kilo kaybı, bazı kişilerde de iştah artması görülür. Kabızlık, cinsel istek kaybı, kadınlarda libido azalması, dismenore, amenore gibi menstrüel disfonksiyonlar gözlenir. Uyku bozukluklarına da depresif hastalarda sıklıkla rastlanmaktadır(26).

Depresyon belirtileri acil servis hastaları arasında yaygın olmasına rağmen, az sayıda hasta bu semptomları acil servis klinisyenleriyle paylaşmaktadır. Bunun yerine, depresyonu olan birinci basamak hastalarının üçte ikisi somatik semptomlarla (örneğin, baş ağrısı, sırt problemleri veya kronik ağrı) ortaya çıkar ve depresyonun saptanmasını zorlaştırır(27,28).

Taramalarda özellikle majör depresyonu olan hastaların sadece yüzde 50'sinin tespit edildiği tahmin edilmektedir(29). Hastalar acil servislerde bir psikiyatriste sevk olmayı gerçek bir hastalıktan ziyade kişisel bir kusur olarak algılamakta ve bu durum kendilerinde oldukça kaygı ve endişe oluşturmaktadır.

Sistematik tarama, potansiyel olarak önemli faydalar sağlar. Tedavi edilmemiş depresyon, yaşam kalitesinin azalması(30), intihar riskinin artması(31) ve kronik hastalıklarla birlikte ortaya çıktığında zayıf fizyolojik sonuçlarla ilişkilidir(32). Depresyonu olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, depresyonu olan hastalar artmış mortalite riskine sahiptir(33).

Çok yönlü bakış hastayı ele almada ve çoklu tedavi imkanlarını kullanmada yol gösterici olacaktır.

2.2. İntihar Davranışı

İntihar düşüncesi, kişinin kendi hayatını sona erdirmeye isteğidir. İntihar düşüncesi tipik olarak pasif düşünceden (örneğin, ölü olmak isteyen) aktif düşünceye (örneğin, kendini öldürmek isteyen veya nasıl yapılacağına dair belirli bir yöntem düşünen) kadar uzanır. DSÖ intihar eylemini “bireyin bilinçli olarak değişik derecelerde ölümcül amaçlı olarak kendine zarar vermesi” olarak tanımlamaktadır(14).

İntihar girişimi, dürtüsellik kavramı ile yakından ilişkili ölümcül olabilen kendine zarar verme davranışıdır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre intihar davranışı özellikle gelişmiş ülkelerde kasıtlı yaralanmanın en sık sebepleri arasında gösterilmektedir(34). Orta ve ileri derecedeki depresyonlu hastaların yaklaşık %75’inde intihar düşüncesi vardır. İntihar düşüncesi depresyonun erken dönemlerinde umutsuzluk ve çaresizlik duygularından dolayı genelde sık görülür.

Genel olarak, intiharlar dünya çapında erken ölümlerin %1.4’ünü oluşturmaktadır. İntihar hızı kültürden kültüre ve ülkeden ülkeye büyük değişkenlik göstermektedir. Bölgeler ve ülkeler arasında, bireyin ve ilgili ülkenin yaşı, cinsiyeti ve sosyoekonomik durumu, intihar yöntemi ve sağlık hizmetlerine erişim açısından farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Dünya çapında intiharların çoğunluğu psikiyatrik hastalıklarla (depresyon, madde kullanımı, psikoz ve yeme bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu gibi organik ruhsal bozukluklar vb.) ilgilidir(35).

İntihar girişimi, kişinin kendi hayatını kasıtlı olarak sona erdirmek için tasarladığı eylemdir. En sık görülen yöntem tipik olarak ilaç intoksikasyonu, ası / boğulma ve keskin bir nesne ya da ateşli silah kullanılmasıdır(36).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 45.000 kişi(37) ve dünya çapında 800.000’den fazla kişi her yıl intihar ederek ölmektedir(38). DSÖ istatistiklerine dünyada intihar oranı 10,5/100.000 kişi; Türkiye’de ise bu oran 7,2/100.000 kişidir. DSÖ 2017 resmi verilerine göre, 2017 yılında dünya çapında tamamlanan intiharların %78’i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmiştir. Çin’de yapılan bir araştırmada ülkede görülen tüm ölümlerin % 3.6’sını intihara bağlı ölümlerin oluşturduğu belirlenmiştir(39). Hindistan’da 16-35 yaş grupları arasında intihar ilk üç sırada görülen ölüm nedenleri arasında bulunmaktadır(40). Japonya dünyada en yüksek intihar oranlarına sahip ülkelerin başında gelmektedir. 2000 li yıllarda bu ülkede intihar oranları yaklaşık 26/100.000 olarak hesaplanmıştır(41).

Türkiye’de intihar resmi verileri “İntihar İstatistikleri” adı altında yayınlanmaktadır. Türkiye’de kabaca intihar oranlarının bölgesel değişimi incelendiğinde oranların en yüksek olduğu bölge Ege bölgesi; en düşük oranlara sahip bölge ise Karadeniz Bölgesi’dir(42).

İntihar, tüm yaş gruplarında önemli bir sağlık sorunu teşkil eden psikososyal karmaşık bir klinik sonuçtur(43). İntihar ölümlerinin sayısında en ciddi artış, erken ergenlik ve genç yetişkinlik arasında olup gençlik döneminde diğer yaş gruplarına oranla önde gelen önlenabilir önemli ölüm nedenlerindendir(44).

Tamamlanmış intiharlar erkeklerde kadınlardan üç kat daha sık gerçekleşiyorken, ölümcül olmayan intihar davranışları kadınlar ve genç, evlenmemiş veya psikiyatrik bozukluğu olan kişiler arasında daha yaygındır. Birçok ergen intihar hakkında düşünür ve kendilerini öldürmeye çalışır(45).

Son yıllarda intihar eden kişilerin tedavisindeki artışa rağmen, intihar davranışlarının insidansı değişmeden kalmıştır(46).

Adölesan çağda intihar riskinin nasıl ve neden ortaya çıktığını daha iyi anlayarak, bilimsel yaklaşımı ve bilgi tabanını geliştirerek özellikle acil servislerde erken müdahale ve uygun tedavi ile mortalitenin azalması amaçlanmalıdır(47,48).

İntihar vakaları; intihar sonrası yaklaşık birkaç saat içerisinde acil servise başvurumaktadırlar. Hastalar ilk tıbbi yardımı da bu servislerden almaktadırlar(49).

Acil servis çalışanları, intihar eden hastalarla sık sık etkileşimleri nedeniyle intiharı önlemek için önemli bir konumdadırlar(50).

İntihar davranışı için en belirleyici risk faktörlerinin belirlenmesi, etkili bir önleme stratejisinin planlanması, zamanında tanımlanması ve yüksek riskli kişilere yeterli profesyonel yardım için temel oluşturabilir(51).

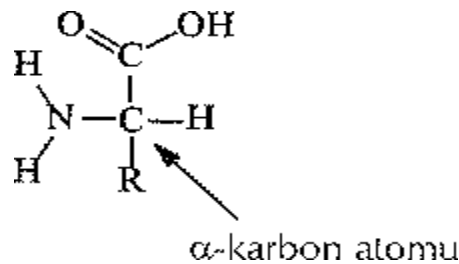
2.3. Amino Asitler

2.3.1. Amino Asitlerin Genel Yapısı ve Genel Bakış

Proteinler yaşayan sistemler içinde en fazla miktarda bulunan ve en fazla göreve sahip moleküllerdir. Hayati fonksiyonların hemen tamamı bu molekül sınıfına bağlıdır. Örneğin; enzimler ve polipeptid hormonlar vücutta metabolizmayı düzenlerken, kastaki kontraktıl proteinler hareketi sağlamaktadır. Kemikteki bulunan protein olan kollajen, kalsiyum fosfat kristalleri oluşturarak güçlü iskelet yapısını oluşturur. Dolaşım sisteminde, hemoglobin ve oluşturduğu plazma albumini, hayat için gerekli proteinleri taşır, immunglobulinler enfeksiyöz bakteri ve virüslerle savaşır. Kısaca, proteinler inanılmayacak kadar çok fonksiyon üstlenirler ve hepsi lineer amino asit polimerleridirler(52).

Amino asitler, proteinleri oluşturan temel yapı taşlardır. İnsan vücudu için amino asitler, protein ve diğer bileşiklerin sentezinde gereklidir(53). Vücuttaki metabolik süreçlerin tamamında hayati öneme sahip olan amino asitler biyolojik önemi açısından esansiyel(eksojen) ve nonesansiyel(endojen) olarak ikiye ayrılır. Esansiyel amino asitler vücutta sentezlenemezler, besinlerle dışarıdan alınmaları gerekir. Yaşamsal fonksiyonların sürdürülebilmesi için gerekli olan nonesansiyel aminoasitler vücut tarafından sentezlenmektedir. Amino asit hem amino ($-NH_2$) hem de karboksil ($-COOH$) fonksiyonel gruplar içeren bir moleküldür. Amino asitler yüksek erime noktasına sahiptir($\sim 300\text{ }^\circ\text{C}$). Polar çözücülerde ve suda kolay çözünürler.

Amino asitler birbirlerinden, farklı R grubu taşımalarıyla ayrılırlar. Amino asitlerin peptit bağlarıyla uç uca eklenmesiyle oluşturdukları kısa polimer zincirler “peptid” ve uzun polimer zincirler ise “polipeptid” ya da “protein” olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 1.Amino asit genel formül (54)

Proteinler, 20 temel amino asitle oluşturulmuş polipeptidlerdir. Proteinlerin sentezini genetik şifre belirler.

En kısa zincirli aa olan glisin hariç diğer tüm amino asitlerde α - karbon atomu asimetriktir. Glisin amino asidinin R grubu yalnızca H' den oluşmuştur.

2.3.2. Amino Asit Metabolizması

Canlılığın devamında gerekli olan amino asitlerin vücuttaki metabolik faaliyetlerinin (sentez-yıkım, enzim eksiklikleri, esansiyel amino asitlerin diyetle alımındaki eksiklik, konjenital metabolik bozukluklar vb.) yetersizliği vücutta önemli metabolik hastalıkları beraberinde getirir. Bu nedenle amino asit metabolizmasını anlayabilmek ve bu bağlamda önlenabilir metabolik hastalıkların önüne geçebilmek son derece önemlidir.

Organizmada önemli hayati fonksiyonları düzenleyen amino asitlerin vücuda katılımı 3 farklı yolla sağlanmaktadır. Bunlar;

- Besinler ile dışarıdan protein alımı(eksojen yol)
- Vücutta sentezlenen amino asitler(endojen yol)
- Vücutta sentezlenen proteinlerin hidrolizidir(55,56).

Amino asitler vücutta hücre içi konsantrasyonu hücre dışından fazla olduğundan aktif transportla taşınırlar. Bazı dipeptit ve tripeptitler kısa zincirli olduklarından direkt emilebilmektedir. Ancak farklı amino asitler için 7 ayrı transport sistemi mevcuttur;

1. Aromatik ya da hidrofobik yan zincirli nötral amino asitler: Valin, Lösin, İzolösin, Fenilalanin, Tirozin, Metiyonin
2. Kısa polar yan zincirli nötral amino asitler: Alanin, Treonin, Serin
3. β - amino asitler: β -alanin, Taurin
4. İminoasitler: Prolin, Hidroksiprolin

5. Asidik amino asitler: Aspartik Asit, Glutamik Asit
6. Dibazik amino asitler: Lizin, Arjinin, Sistin
7. Dipeptit ve Tripeptitler.

Eksojen yolla alınan proteinler mide-bağırsak kanalında proteolitik enzimler aracılığıyla amino asitlerine dönüşürler. Oluşan bu amino asitler jejunumdan emilerek kan dolaşımına geçer ve buradan da vücuttaki amino asit havuzuna katılırlar. Karaciğer ve diğer dokular mevcut amino asitleri kullanarak, metabolizma için gerekli proteinleri sentezlerler(54).

Amino asitlerin birbirine dönüşümü transaminasyon yoluyla karaciğer ve böbrek tarafından gerçekleştirilir. Amino Asitler organizmada deaminasyon yoluyla parçalanarak aktif rol alırlar. Deaminasyonla parçalanan amino asitlerden amonyak (NH_3) üretilir. Amonyak üreye dönüştürülerek böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılır(54).

Amino asitlerin transport mekanizmasındaki kalıtsal defektler özellikle renal tübüleri ve gastrointestinal sistem hücrelerini etkilemektedir. Örneğin; Hartnup hastalığında nötral amino asitlerin transportu, sistinüride ise ornitin ve sistin aminoasitlerinin transportu etkilenmiştir.

Hartnup hastalığında transport defektine bağlı nötral amino asitlerin ve triptofanın bağırsak ve böbreklerdeki emilimi bozulur. Hastada fotosensitivite, ataksi, gelişme geriliği, tremor ve nistagmus gelişir. Sistinüri; otozomal resesif geçişli bir hastalık olup dibazik amino asitlerin transport defektine bağlı bozulmuş gastrointestinal emilim ve aşırı üriner atılım söz konusudur. Sistin taşları, çocuklardaki tüm üriner taşların %5-8'inden sorumludur(57). Sistinozis; lizozomal sistin düzeylerinin artmasıyla karakterize genetik geçişli transport defektidir. Artan sistin başta böbrek olmak üzere göz ve kemik iliğinde birikir. Çocuklarda erken yaşta böbrek yetmezliğine yol açabilecek önemli bir metabolik bozukluktur.

Tablo 1. Amino Asitlerin Esansiyel - Nonesansiyel Ayrımı

Esansiyel Amino Asitler	Nonesansiyel Amino Asitler
Metiyonin	Alanin
Triptofan	Glisin
Lizin	Arjinin
Lösin	Glutamin
İzolösin	Tirozin
Valin	Serin
Treonin	Sistein
Fenilalanin	Prolin
Histidin	Asparajin
	Aspartik Asit
	Glutamik Asit

2.3.3. Amino Asitlerin Biyosentezi

Amino asitler esansiyel ve nonesansiyel olarak gruplandırılması ile birlikte özellikle nonesansiyel temel amino asitler doku metabolizması sonrası meydana gelmektedir. Bu oluşum

vücutta proteinlerin yıkılması sonrası ortaya çıkabileceği gibi metabolik ara ürünler ve diğer amino asitlerden türevlenerek de ortaya çıkarlar.

Biyosentezi detaylandıracak olursak; amino asitler metabolik yolda önemli olan glikoliz, sitrik asit döngüsü ve ya pentoz fosfat yolu ile ara moleküllerden oluşur.

Metabolik öncüllerine göre amino asit biyosentezi sınıflandırması;

1. Alfa ketoglutarattan glutamin, glutamat, arjinin ve prolin üretilir.
2. Oksaloasetattan asparajin, aspartat, metiyonin, lizin ve treonin elde edilir.
3. 3-fosfoglisierattan sistein, glisin ve serin sentezi yapılır.
4. Riboz 5-fosfattan histidin üretilir.
5. Pirüvat valin, lösin, izolösin ve alanin öncülüdür.
6. Fosfoenolpirüvat ve eritrosit 4-fosfat triptofan, tirozin ve fenilalanin öncülüdür.

Proteinlerin yapı ve fonksiyonlarının anlaşılabilmesi için öncelikle yapı taşları olan amino asitler dikkatle incelenmelidir. Proteinler kuvvetli alkali ya da asitle kaynatıldığında amino asitler arasındaki peptid bağları kopar. Böylece proteinleri oluşturan 20 standart amino asit saflaştırılarak özellikleri belirlenir. Amino asitlerin isimlendirilmesinde fiziksel özellikleri ve ya elde edildikleri kaynaklar ele alınmıştır(58).

2.3.4. Plazmadaki Amino Asit Seviyeleri ve Metabolik Önemi

Amino asitler metabolizmada tüm sistemler içerisinde en fazla miktarda bulunan ve hayati fonksiyonları düzenleyen moleküllerdir. Amino asitlerin plazmadaki seviyeleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Metabolizmada hem biyolojik hem de fizyolojik ve ruhsal fonksiyonların devamında amino asitler son derece önemlidir. Bu aşamada özellikle esansiyel amino asitlerin dışarıdan alımı ve beslenme şekli oldukça değer kazanmaktadır.

Enzimler, proteinler, nörotransmitterler ve polipeptid hormonların öncülleri olan amino asitler vücutta hemen tüm metabolik yollarda görev alırlar.

İskelet-kas sisteminin önemli bileşenlerini oluşturarak dayanıklılığı ve hareketliliği sağlar. Nörotransmitter öncülü amino asitler sayesinde kan-beyin bariyerinin de işlevsellik kazanması ile sinir sistemi üzerinde önemli görevler üstlenmiştir. Bu bağlamda esansiyel amino asitler üzerinden yapılan ruhsal fonksiyonların düzenlenmesi için farmakolojik ajanları kapsayan çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Tablo 2. Plazma Amino Asit Seviyeleri (59)

AMİNO ASİTLER	PLAZMA DÜZEY REFERANS ARALIKLARI(μmol/L)
Alanin	200-579
Glisin	126-490
Valin	136-309
Lösın	68-183
İzolösın	36-107
Prolin	97-368
Fenilalanin	35-80
Triptofan	29-77
Tirozin	31-90
Glutamik Asit	13-113
Aspartik Asit	0-7
Arjinin	32-120
Lizin	103-255
Histidin	39-123
Serin	63-187
Treoin	85-231
Sistein	3-95
Metiyonin	4-44
Glutamin	371-957
Asparajin	37-92

2.3.5. Plazma Amino Asit Seviyelerini Etkileyen Faktörler

Amino asitler vücutta metabolik faaliyetler sonrası üretilen(endojen) ve besin yoluyla alınan(eksojen) moleküller olduğundan plazma seviyelerini etkileyen faktörler aynı değildir. Her amino asit grubunun düzeyini etkileyen çeşitli faktörler vardır.

Dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar), beyinde önemli fonksiyonel biyokimyasal olaylara doğrudan ya da dolaylı olarak katılır. Bu olaylar başlıca nörotransmitter (serotonin, dopamin, norepinefrin) sentezi, enerji üretimi, protein sentezi ve özellikle beyinde uyarıcı aktivatör olan glutamatın ayrılmasıdır. BCAA'lar (valin, lösin, izolösin), kan-beyin bariyerinde büyük nötr amino asitlerin (LNAA) taşınmasını değiştirerek etki eder. Bu amino asitler fenilalanin, triptofan, treonin, metiyonin, tirozin, lösin, izolösin ve histidindir(60).

Taşıma, başta dallı zincirli amino asitler ve aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) olmak üzere birkaç LNAA tarafından paylaşılarak yarışmalı olarak gerçekleşir. Gıda alımı ya da BCAA uygulaması sonrası yanıt olarak belirli metabolik hastalıkların başlamasıyla da ortaya çıkabilen plazma BCAA düzeyleri yükseldiğinde, akut ya da kronik süreçte beyin BCAA konsantrasyonları yükselirken aromatik amino asitlerin konsantrasyonları düşer(61).

Kas-iskelet sisteminde ve nöronal aktivitenin devamında önemli bir bileşen olan BCAA'lar, egzersiz sırasında tüketilerek fiziksel ve mental yorgunluğa sebep olur. Bu nedenle sporcular antrenman ve yarışmalar sırasında zihinsel odak ve fiziksel performansı artırmak için BCAA kullanırlar(62). Son yıllarda bu gelişmeler göz önüne alınarak amino asitlerin besin takviyesi olarak bireysel kullanımı oldukça artmıştır.

Beyinde aromatik amino asitlerin azalması biyokimyasal süreçte triptofandan türetilen serotonin; tirozin ve fenilalaninden türetilen katekolaminler olan nörotransmitterlerin sentezini ve salınımını azaltırlar. Bu nörokimyasal değişim başta duygudurum bozukluklarının temeli olan hormonal fonksiyonları ve afektif durumu fonksiyonel olarak etkiler.

2.3.6. Duygudurum Bozukluklarında Amino Asit Metabolizması

Amino asit metabolizmasının beyinde bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri ele alındığında, özellikle belirli amino asitlerin plazma düzeyleri ve biyokimyal fonksiyonları duygudurum bozukluklarının patolojisini açıklamada oldukça önemli bir yere sahiptir.

Depresyonla ilişkisi incelenen amino asitlerin başında gelen BCAA'ların (valin, lösin, izölösin) plazma düzeyleri ve gıda alımı ile vücutta metabolik fonksiyonları beyindeki nörotransmitterlerin sentezinde etkilidir. Serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler vücutta ruh halini etkileyerek insana mutluluk ve zindelik hissi verirler. Bu nörotransmitterlerin sentezi sırasında folat desteği veren metiyonin amino asidinin eksikliğinde de özellikle duygudurum bozuklukları görülme riski artar(63). Norepinefrin sentezinde önemli rol oynayan fenilalanin amino asidi eksikliğinde de özellikle duygudurum bozukluklarına sık rastlanır. Serotonin ve melatonin yapısına katılan triptofan amino asidi eksikliğinde de depresif ruh hali görülür. Fiziksel ve psikolojik stres vücutta serotonin salınım ve sentezini azaltır. Dopamin ve norepinefrin öncüsü tirozin amino asidi de yine duygudurum bozukluklarında belirgin düzeyde azalır.

Depresyon ve intihar ile ilişkilendirilen glutamat, majör depresif bozukluk hastalarında yüksektir(64).

Beyindeki bilişsel afektif durumların ve fonksiyonlarının devamında amino asit metabolizması son derece önemlidir.

2.3.7. Amino Asitlerin Sınıflandırılması ve Özellikleri

20 amino asidin karboksil (COOH) ve amino (NH₂) grupları aynı α -karbona bağlı olduklarından α -amino asit olarak tanımlanmaktadır. Amino asitleri birbirinden farklı kılan C ve N gruplarının da bağlı olduğu α -karbona bağlı olan yan zincirlerdir(R-grupları). Başka bir deyişle R grupları amino asitlere elektriksel yük, yapısal özellik ve hidrofobik(apolar) ya da hidrofilik(polar) olma özelliklerini kazandırır(52).

Amino asitler R grubu özelliklerine göre beş grupta incelenir;

- a) Nonpolar alifatik(düz zincirli) amino asitler: R grupları polar değildir ve hidrofobiktir. Bu amino asitler; Glisin (Gly), Alanin (Ala), Valin (Val), Lösin (Leu). İzölösün (Ile), Metiyonin (Met), Prolin (Pro) dir.
- b) Aromatik (halka zincirli) amino asitler: Bu amino asitler de yine nispeten hidrofobiktir. Bu grupta fenilalanin (Phe), Tirozin (Tyr) ve Triptofan (Trp) incelenir.
- c) Yüksüz polar yan zincirli amino asitler: R grupları su ile hidrojen bağı oluşturan bu amino asitler hidrofiliktir. Serin (Ser), Treonin (Thr), Sistein (Cys), Asparajin (Asn), Glutamin (Gln) amino asitleri bu grupta incelenir.
- d) Bazik amino asitler: R grubunun pozitif yüklü ya da bazik özellik gösterdiği amino asitlerdir. Lizin (Lys), Arjinin (Arg) ve Histidin (His) amino asitleri bu gruptadır.
- e) Asidik amino asitler: R grubunun negatif yüklü ya da asidik olduğu amino asitlerdir. Bunlar; Glutamik Asit (Glu) ve Aspartik Asit (Asp)'tir(65).

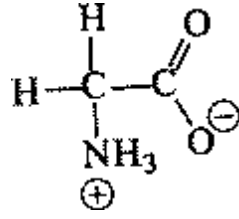
2.3.7.1. Nonpolar Alifatik (Düz Zincirli) Amino Asitler

Bu amino asitlerin her biri proton bağlamayan ya da hidrojen ve iyonik bağlara katılmayan nonpolar yan zincirler içerirler. Bu yan zincirler hidrofobik etkileşimi uyarır. Lipid benzeri özelliğe sahip oldukları düşünülür. Bu amino asitlerin yan zincirleri protein iç kısmında bir araya gelmeye çalışırlar. Bu nedenle R grupları katlanmış proteinin iç kısmını doldurarak 3 boyutlu yapı kazanmasına vesile olur. Protein yapısını stabil hale getirmede bu hidrofobik etkileşim son derece önemlidir(52).

Bu amino asitler; glisin, alanin, metiyonin, prolin, valin, lösin, izölösindir.

Glisin (Gly, G)

Yapısal olarak proteinlerde en basit formda bulunan, optik aktivitesi olmayan tek amino asittir. Molekül formülü $C_2H_5NO_2$ olup, molekül ağırlığı 75,07 g/mol'dür. Erime noktası 233°C(derece celsius) dir. Protein yapılarının oluşmasında son derece önemli olup, proteinlere basit formuyla fleksibilite kazandıran amino asittir. Jelatinin sülfürik asit içerisinde kaynatılmasıyla (asit hidroliz yoluyla) keşfedilmiştir(66).



Şekil 2. Glisin (54)

Glisin insan vücudunda fizyolojik ihtiyaçları karşılayacak miktarda üretilebildiği için esansiyel değildir. Bu amino asit vücutta birçok yoldan sentezlenebilmektedir. Metabolizmada yer aldığı biyokimyasal fonksiyonlar; protein, karbonhidrat ve lipid yapısına katılmak, porfirin ve hem biyosentezi, pürin sentezi, safra asitlerinin sentezi, glutatyon sentezi, kreatin sentezi başlıcalarıdır. Glisin kollajen sentezinde önemlidir. Refleks koordinasyonu ve duyuşal sinyallerin işlenmesi; aynı zamanda ağrı duyusunun algılanmasında beyin ve omurilikte hem uyarıcı hem de engelleyici nörotransmitterdir(67).

Engelleyici fonksiyonlar glisin spesifik reseptörlerin doğrudan etkisiyle olurken, uyarıcı fonksiyonlara glutamat ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) aracılık eder(68,69). Bu nedenle yer aldığı önemli metabolik olayların yanı sıra, merkezi sinir sistemi için de son derece etkin bir amino asittir.

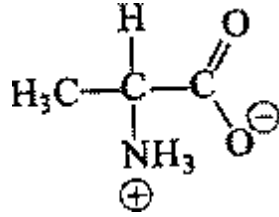
Ayrıca glisin, lökosit ve makrofajların bağlanma kanallarına etki ederek bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar(70).

Sepsis, hipoglisemi, şiddetli yanıklar, açlık, kronik böbrek yetmezliği vb. durumlarda plazmada miktarı artar. Gut, diabetes mellitus vb. durumlarda plazmada miktarı azalır.

Alanin (Ala, A)

En sık kullanılan aminoasittir. L-alanin ipek liflerinden saflaştırılmıştır(71). Moleküler formülü $C_3H_7NO_2$ olan alanin amino asidinin molekül ağırlığı 89,09 g/mol'dür. Erime noktası 258°C dir. Polar olmayan alifatik(düz zincirli) R gruplu hidrofobik amino asitler grubunda yer alan alanin, endojen bir amino asittir. Piruvat ve glutamattan transaminasyon yolu ile

sentezlenmektedir. Oluşan alanin, α -ketoglutarat ile tepkimeye katılarak tekrar pirüvat ve glutamat oluşturabilmektedir(72,73).



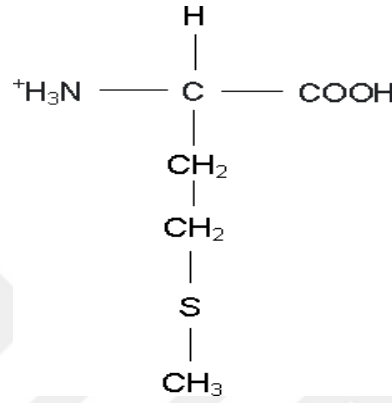
Şekil 3. Alanin (54)

Protein zincirindeki amino asitlerin % 29,7' si L-Alanin'den oluşmaktadır(74). Temel hücresel enerji metabolizmasında özellikle de enzim-substrat ilişkisinin özgülüğünde önemli bir yere sahiptir. Hemen hemen tüm proteinler alanin içerdiğinden et, süt, yumurta gibi proteinden zengin temel besin maddeleri alanin kaynağıdır.

Beta alanin; esansiyel bir amino asit olmayıp, protein sentezinde vücut tarafından kullanılmaz. Histidin ile birleşerek karnosin üreterek kas-iskelet sisteminde önemli bir rol üstlenir(75). Vücudun temel metabolizmasında son derece önemli yere sahiptir. (glikoliz, glukoneogenez, Krebs döngüsü vs.) Kaslarda ve dokularda oluşan amonyak karaciğere alanin olarak taşınmaktadır. Alaninden oluşan pirüvat özellikle glukoneogenezde önemli bir bileşen olduğundan, bu yolda elde edilen glukoz enerji üretimi için yeniden kaslara taşınmaktadır.

Metiyonin (Met, M)

Yapısında sülfür atomu içeren apolar esansiyel bir amino asittir. Moleküler formülü $C_5H_{11}NO_2S$ olup molekül ağırlığı 149,21 g/mol'dür. Erime noktası 281 °C dir.



Şekil 4. Metiyonin (52)

Metiyonin önemli bir hücrel antioksidan olup aynı zamanda proteinlerin yapısını stabilize eder. Protein yüzeylerinin sekanstan bağımsız olarak tanınmasında önemli bir rol üstlenir. Vücutta sentezlenemeyen ve dışardan alınması zorunlu olan bu amino asit lipotropik özellikte olup vücuttaki yağların yakılmasını hızlandırır. Sebze, meyve, kuru baklagiller, et, balık fazla miktarda metiyonin içeren genel besin maddeleridir.

Metiyoninin biyolojik amini olan S-adenozil metiyonin(SAM), nörotransmitterlerin (dopamin, norepinefrin ve serotonin dahil) sentezini kolaylaştıran folat metabolitidir ve tedaviye dirençli depresyon için etkilidir(63,77,78).

Vücutta antioksidan olarak etki eden, protein fonksiyonunun düzenlenmesinde görev alan metiyonin bu süreçte yapısındaki kükürtün enzimatik aracılı oksidasyonu sayesinde hücrede düzenleyici bir rol üstlenir. Bu önemli fonksiyonlar göz önüne alındığında, proteinlerdeki metiyonin-metiyonin sülfoksit dengesinin değiştirilmesi, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere hastalık süreçleriyle ilişkilendirilmiştir(79).

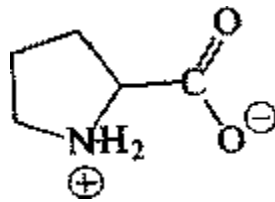
Beyinde, nörodejeneratif hastalıkların başlangıcının gecikmesinde ve çeşitli stres durumlarına karşı direncin artırılmasında metiyonin kısıtlaması son derece önemli bir yere sahiptir(80).

Taurin; metiyonin ve sistinden türetilen sülfür türevi bir amino asittir. Vücuttaki esas üretim yeri beyin ve karaciğer olan bu amino asit, özellikle nörolojik iletim mekanizmalarını kuvvetlendirerek vücudun bilişsel fonksiyonlarını düzenlemede son derece önemlidir. Merkezi sinir sisteminde anksiyolitik etkili antioksidan özellik gösteren bir amino asittir.

Prolin (Pro, P)

Molekül formülü $C_5H_9NO_2$ olup molekül ağırlığı 115,1 g/mol'dür. Erime noktası 205-228°C dir.

Prolinin yan zinciri ve @-amino grubu birleşerek bir halka yapı oluşturur. Bu nedenle diğer amino asitlerden farklı olarak amino grubu yerine imino grubu içerir. Bu eşsiz geometrisi kollajen fibröz yağısının oluşumuna katkıda bulunarak, globüler proteinlerdeki @-heliks yapılarını keser(52).



Şekil 5. Prolin (54)

Non-esansiyel ve glukojenik bir aa olan prolin, metabolizmada hücre sinyal iletimi, stres yönetimi ve enerji üretimi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde görevlidir. Glisin amino asitine zıt olarak proteinlerde yapısal fleksibilitiyi azaltarak katı formu korur. Protein biyosentezinin yanı sıra bakteri ve protozoa patojenlerinde karbon, azot veya enerji kaynağı olarak görev görür. Böylece farklı organizmaların patogeneze katkı sağlar. Kollajenin yapısında bulunan en

önemli amino asittir. Prolinin enfeksiyon sırasındaki rolü, konakçı / patojen etkileşimlerinin fizyolojisine bağlıdır. Bazı patojenler kritik bir solunum substratı olarak kullanırken, bazıları stresin korunması için prolini kullanır(81).

Nöronal tau proteinleri için prolin konformasyonu son derece önemlidir. Özellikle Alzheimer hastalığı, travmatik beyin hasarı gibi birçok moleküler hastalıkta prolin konformasyonu etkilidir(82).

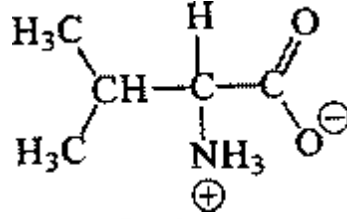
2.3.7.1.1. Dalı Zincirli Amino Asitler (BCAAs)

Lösin (Leu), izölösün (Ile) ve valin (Val) amino asitleri bu gruba dahil edilmiştir. Bu amino asitler insanlarda ve hayvanlarda vücutta enerji ve beslenme homeostazı, bağırsak sağlığı, bağışıklık sistemi ve hastalıkların düzenlenmesinde kritik öneme sahiptirler. En fazla miktarda esansiyel amino asitler olan BCAA'lar sadece azotlu bileşiklerin sentezi için substrat olmayıp aynı zamanda glikoz, lipid ve protein sentezinin metabolizmasını düzenleyen sinyal molekülleri olarak görev yapmaktadırlar. Özellikle uyardıkları önemli sinyal yolları sayesinde tip 2 diabetes mellitus (Tip2DM), kanser ve bazı kardiyovasküler hastalıkların potansiyel biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadırlar. Bu nedenle, diyetle alınan BCAA seviyelerinin optimize edilmesi sağlık ve hastalıklarla ilişkili parametreler açısından olumlu etki ile sonuçlanacaktır(83).

Vücutta bulunan kas proteinlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan BCAA'lar (lösin, izölösün ve valin) iskelet kasında metabolize edilen tek amino asitlerdir(84).

Valin (Val, V)

Molekül formülü $C_5H_{11}NO_2$ olup, molekül ağırlığı 117,15 g/mol'dür. Erime noktası $298^{\circ}C$ dir.



Şekil 6. Valin (54)

Dallı zincirli amino asitlerden biridir. (BCAAs) Valin ilk olarak 1901 yılında kazeinden izole edilmiştir. Bir glikojenik amino asit olan valin, karaciğerde glikoza dönüştürülebilir(85,86).

Hücre metabolizmasında (özellikle transaminasyon, oksidatif dekarboksilasyon vb.) önemli rol oynar(87).

Dallı zincirli amino asitler (valin, lösin, izolösin), insanlar ve birçok hayvan için gerekli besinlerdir. Bu amino asitler, bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere fizyolojik fonksiyonların hemen hepsinde önemlidirler. Et, balık, mercimek, susam, fıstık gibi besinlerde zengin miktarda bulunan valin vücutta sentezlenemeyen esansiyel bir amino asittir.

Kas dokusunun onarılmasına ve büyümesine yardımcı olur. BCAA'lar vücut proteinindeki diyet esansiyel amino asitlerinin %35-40'ını temsil eder(88).

İnsanların kas kütlesi vücut ağırlığının yaklaşık %40'ı olup, kas proteinlerinin %14-18'ini BCAAs oluşturmaktadır(89).

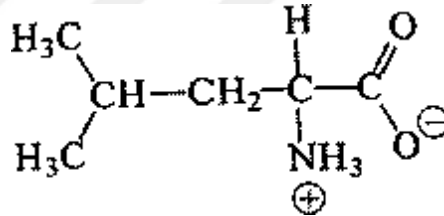
Valin beyin dokusunda okside olarak glutamattan glutamini oluşturur. Böylelikle beyin amin grubu sayesinde kendisini amonyağa karşı korumuş olur.

Norvalin; proteinojenik olmayan dallanmamış zincirli valin izomeri bir amino asittir. Doku rejenerasyonu ve kas gelişimini uyarır(90). Bu nedenle vücut geliştiren sporcular tarafından kas kütlesini artırmak için yaygın olarak kullanılır.

Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde amiloid-beta birikimi nörodejenerasyonda son derece etkilidir. Amiloid-beta birikimi arjinin yokluğu ile ilişkilidir. Norvalin amino asidi kan-beyin bariyerini kolayca aşarak arjinaz enzimini inhibe edip arjinin miktarının azalmasını engeller. Bu nedenle son yıllarda özellikle Alzheimer hastalığının tedavisinde norvalin amino asidi ümit vericidir(91).

Lösin (Leu, L)

Molekül formülü $C_6H_{13}NO_2$ olup, molekül ağırlığı 131,17 g/mol'dür. Erime noktası $300^{\circ}C$ dir.



Şekil 7. Lösin (54)

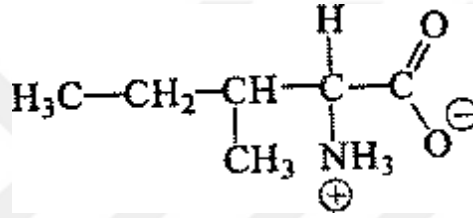
Lösin, BCAAs grubunda proteinlerin yapısındaki en yaygın esansiyel amino asit olup, özellikle bebeklerin gelişim aşamasında son derece önemlidir. Vücutta önemli bir uyarıcı sinyal görevi görür. Kas protein sentezini önemli ölçüde uyararak insanlarda anabolik süreci hızlandırır(92). Bu anabolik süreçte zarar gören kasların tamirinde de protein sentezini uyardığından son derece önemli bir role sahiptir. Özellikle baklagiller, tahıl ve süt ürünlerinin yapısında zengin miktarda lösin amino asidi bulunmaktadır.

Beyinde önemli bir uyarıcı nörotransmitter olan glutamata nöronlara ulaştırmada en etkili aa lösinidir. Lösin beyine diğer amino asitlerden daha hızlı girer(93).

Serebellar önemli ölçüde iyileştiren lösin, son yıllarda bu hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olmuştur(94).

İzolösin (Ile, I)

Moleküler formülü $C_6H_{13}NO_2$ olup, molekül ağırlığı 131,17 g/mol'dür. Erime noktası $275^{\circ}C$ dir.



Şekil 8. İzolösin (54)

Dallı zincirli amino asitlerden biri olan izolösin; büyüme, bağışıklık, protein metabolizması, yağ asidi metabolizması ve glikoz taşınması gibi vücutta tüm fizyolojik fonksiyonlarda kritik öneme sahiptir. Dışardan alınması zorunlu bu amino asit et ve süt ürünleri, tahıl ve baklagillerde yüksek miktarda bulunmaktadır. İzolösin, bağışıklık organları, hücreler ve reaktif maddeler dahil olmak üzere bağışıklık sistemini iyileştirebilir(95).

Orta ve yoğun egzersizde birincil enerji kaynağı glikojen olup, düşük kas glikojeni, kaslarda yorgunluğa ve performansta düşüşe neden olabilir. Böylece BCAA'ların glikoza oksidasyonu artar ve bu durum vücudun toplam BCAA havuzunu (lösin, izolösin ve valin) düşürür. Merkezi yorgunluk üretebilir(96). Aynı zamanda, yağ asitleri seviyesinde bir artış olur. Yağ asitleri albümin bağlanma bölgeleri için triptofan ile yarışarak plazma triptofan düzeyini artırır. Hem BCAA'lar hem de triptofan, kan-beyin bariyerinden geçmek için aynı taşıyıcıyı kullandığından, plazma BCAA'daki azalma plazma triptofan düzeyini artırır. Bu durum MSS'ne geçen triptofanın artmasına neden olur.

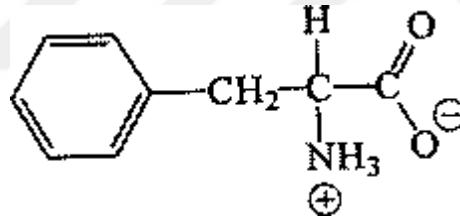
Beyinde triptofan 5-HT'ye dönüştürülür. 5-HT nöroendokrin ve duygusal fonksiyonlarda önemli rol oynar(97).

2.3.7.2. Aromatik (Halka Zincirli) Amino Asitler

Bu grupta bulunan fenilalanin ve tirozin doymamış benzen halkası, triptofan ise indol halkası içerir. Tirozin, hidroksil grubu nedeniyle uygun pH'da iyonize hale geçebilir, enzimlerin fosforillenmesinde de görevlidir. Fenilalanin ve triptofan hidrofobik amino asitlerdir(58).

Fenilalanin (Phe, F)

Kimyasal yapısında fenil grubu bulunduran aromatik esansiyel bir amino asittir. Moleküler formülü $C_9H_{11}NO_2$ olup, molekül ağırlığı 165,2 g/mol'dür. Erime noktası 283 °C dir.



Şekil 9. Fenilalanin (54)

En sık yumurta, tavuk eti, karaciğer, sığır eti, süt ve soyada bulunmaktadır. Esansiyel bir amino asit olan fenilalaninin karaciğerde hidroksilasyonu sonucu tirozin sentezlenmektedir. Fenilalanin katabolize edilirken transaminasyon yolunda fenilpirüvat oluşmaktadır. Sepsis, ağır yanıklar, geçici neonatal tirozinemi, viral hepatit ve hepatik ensefalopati durumlarında plazmada miktarı artar(98).

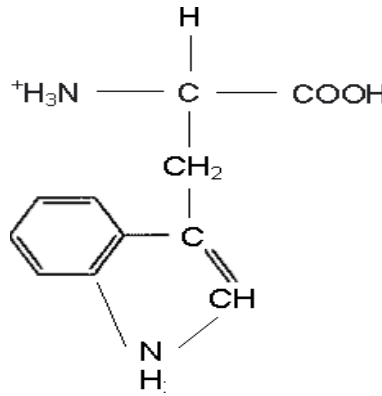
Fenilalanini katabolize eden fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliği sonucu görülen fenilketonüri önemli bir metabolik bozukluktur. Fenilalanin, bu enzimatik eksikliğin sonucunda metabolize edilemeyerek vücutta birikir(99). Fenilalanin ürünü olan tirozin bu enzim eksikliğinde dışarıdan alınmalıdır.

Vücutta fenilalanin seviyelerinin yükseldiği pediatrik hastalarda, tedavi edilmediğinde geri dönüşsüz zihinsel bozukluklar gelişir. Aşırı fenilalanin beyin büyümesine ve miyelinasyona neden olarak, nörotransmitter sentezini de engeller. Böylece oksidatif stres yoluyla beyin gelişimi bozulur(100).

Proteinlerin neredeyse tamamında %4-5 oranında bulunduğundan eksikliği nadirdir. Ruh halini etkileyen bir nörotransmitter olan norepinefrin sentezinde rol oynadığı için fenilalaninin bazı formları depresyon tedavisinde kullanılır. Eksikliği durumunda; anoreksiya, iştah kaybı, halsizlik, ciltte lezyonlar, ödem, karaciğer disfonksiyonu, yeme bozuklukları, büyüme ve gelişmenin yavaşlaması gibi belirtiler görülebilir.

Triptofan (Trp, W)

Yapısında indol halkası içeren, nonpolar esansiyel glukojenik ve ketojenik bir amino asittir. Moleküler formülü $C_{11}H_{12}N_2O_2$ olup, molekül ağırlığı 204,23 g/mol'dür. Erime noktası 289 °C dir.



Şekil 10. Triptofan (52)

Uzak organlara özellikle de beyne sinyal iletir ve ikincil habercilerle birlikte uyku ve sirkadiyen ritimlerin sentezini etkiler(101). Yapısında bulunan indol halkası sayesinde seratonin ve melatonin yapısına katılır. İnsanlarda mutluluk, zindelik hissi veren nörotransmitter olan seratonin eksikliğinde depresif ve yorgun ruh hali görülür.

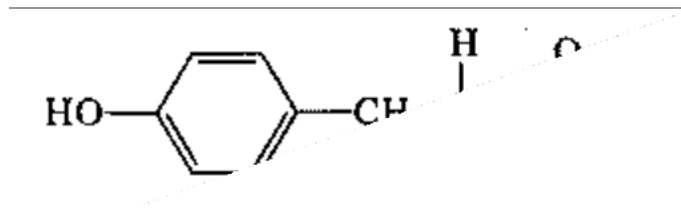
Fiziksel ve psikolojik stres faktörlerinin hemen tamamı insan vücudundaki seratonin düzeylerini etkiler. Seratonin öncülü amino asit triptofan da bu bakımdan oldukça önemlidir. Sıklıkla soya fasulyesi, inek sütü, bezelye, pirinç, ceviz, mısır gibi besin maddelerinin yapısında bulunmaktadır. Enfeksiyonlar, otoimmünite, nörolojik bozukluklar, kanser, katarakt ve hamilelik gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli bir rol oynamaktadır(102).

Normal bireylerde diyet triptofanın yaklaşık yüzde 1'i seratonine dönüştürülürken, metabolizması bozulduğunda bu dönüşüm yüzde 70' leri geçer. Karsinoid sendromun patofizyolojisinde triptofan bu nedenle çok önemli bir yere sahiptir(103).

Hartnup hastalığı, niasin öncüsü triptofanın emilmesinden sorumlu olan bağırsak ve böbrek hücrelerinde bir zar taşınması kusurundan kaynaklanan otozomal resesif konjenital bir hastalıktır(104,105).

Tirozin (Tyr, Y)

Yan zincirinde amid fonksiyonel grubu içeren polar, non esansiyel, glukojenik ve ketojenik amino asittir. Moleküler formülü $C_9H_{11}NO_3$ olup, molekül ağırlığı 181,2 g/mol'dür. Erime noktası 342 °C dir.



Şekil 11. Tirozin (54)

Tirozin amino asidi karaciğerde katabolize edilir. En önemli katabolizma yolunda p-hidroksifenilpirüvatın oksijenle tepkimeye girmesi ile homogentisik asit oluşmaktadır.

Alkaptonüri hastalığının patogeneğinde son derece önemli bir üründür. Tirozinin 3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA) hidroksilasyonu sonucu nöral ve adrenal hücrelerde katekolaminler; melanositlerde de melanin sentezlenmektedir. Tirozin, tiroglobülindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonu ile sentezlenen tiroid hormonlarının da öncüsüdür(56,106).

Hipertiroidi, metabolik ya da enfeksiyöz kaynaklı karaciğer fonksiyon bozukluğu, tirozinemi vb. durumlarında plazmada miktarı artmış bulunur(0107).

Fenilketonüri, hipotermi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, romatoid artrit, polikistik böbrek hastalığı vb. durumlarında plazmada miktarı azalmış bulunur(108).

Dopamin ve norepinefrin öncüsüdür. Tirozin alımının artması katekolamine bağlı psikolojik işlevselliği olumlu yönde etkileyebilir. Tirozinin bilişsel işlevler üzerinde azalmış beyin katekolamin düzeylerini nötralize etme kabiliyeti vardır. Tirozinin zorlu durum koşullarına maruz kalan sağlıklı bireylere faydalı olabileceğine dair kanıtlar vardır(109).

Hepatosit ve renal proksimal tübüller, tirozin katabolizması için gerekli olan tüm enzimlerin yeterli miktarlarını içeren iki hücre türüdür.

Tirozin katabolik yolundaki spesifik enzimlerdeki eksikliklerden kaynaklanan hastalıklar; Hereditör tirozinemi (HT) tip 1, 2 ve 3 ve Alkaptonüri (AKU)' dir. Hipertirozinemi, plazma amino asitlerin kantitatif ölçümü ile tespit edilir. Bu test genellikle açıklanamayan karaciğer hastalığı, nöbetler veya gelişimsel gecikme gibi nörolojik anormallikleri değerlendirmek için yapılır(110).

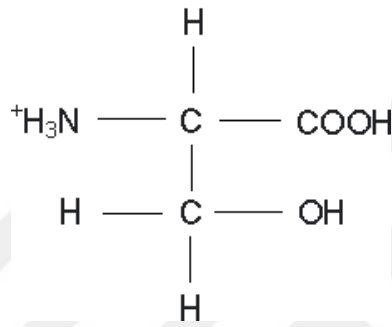
2.3.7.3. Yüksüz Polar Yan Zincirli Amino Asitler

Alkali pH'da proton kaybedebilmesine rağmen, nötral pH'da net sıfır yüke sahiptirler. Hidrojen bağı oluşumuna katılabilen polar bir hidroksil, karboksil ya da amid grubu bulundurlar(52).

Bu grupta incelenen amino asitler; serin, treonin, sistein, asparajin ve glutamindir.

Serin (Ser, S)

Özellikle hayvansal proteinlerde sıkça bulunan esansiyel olmayan hidrofilik bir amino asittir. İlk olarak ipek proteinlerinden üretilmiştir. Moleküler formülü $C_3H_7NO_3$ olup, molekül ağırlığı 105,09 g/mol'dür. Erime noktası 228 °C dir.



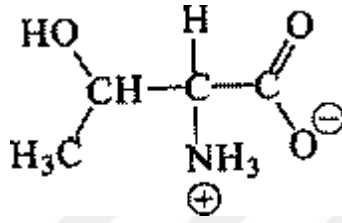
Şekil 12. Serin (52)

Metabolizmada önemli fonksiyonlara sahiptir. Özellikle enzimlerin moleküler yapısına dahil edildiğinde, katalitik fonksiyonların devamında ve birçok metabolitin biyosentezinde görevlidir.

1990'ların başında memeli beyinde önemli oranda D-serin (serbest bir D-amino asit) seviyesi keşfedildi. Sonraki süreçteserin, NMDA reseptörlerinin glisin sahasında glutamat agonisti olarak kabul edildi. Serin memelilerde özellikle merkezi ve periferik sinir sisteminde fizyolojik fonksiyonları düzenler. NMDA reseptörleri, hipokampustaki öğrenme ve bellek gibi fizyolojik yollarda uyarıcı sinaptik iletim için gereklidir. NMDA reseptör fonksiyonlarında azalma sonucu ortaya çıkan nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisi azalmış serin seviyeleri ile ilişkilendirilebilir(111).

Treonin (Thr, T)

Molekül formülü $C_4H_9NO_3$ olup, molekül ağırlığı 119,12 g/mol'dür. Erime noktası 229-230°C dir. Metabolizmada yıkım ürünü olarak pirüvat oluşturabildiğinden, glukojenik bir amino asittir.



Şekil 13. Treonin (54)

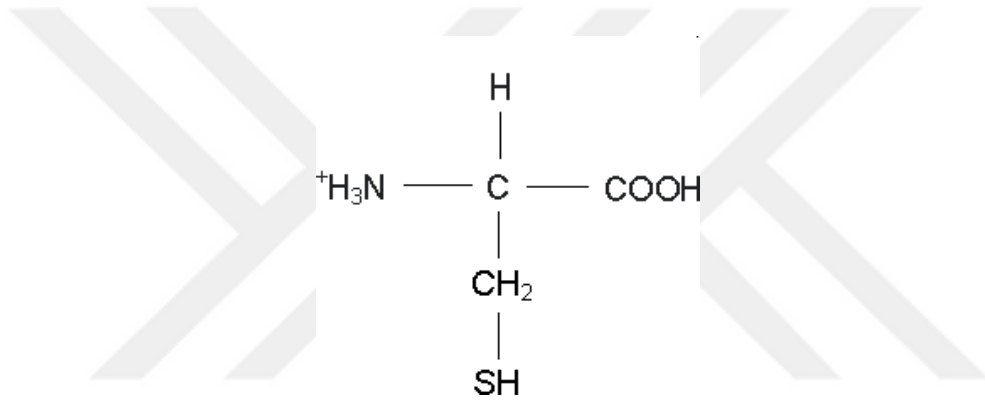
Esansiyel bir amino asit olan treonin omurgalılarda sentezlenmez, bu nedenle gıdalardan elde edilmelidir. Peynir, mercimek, et ve balık ürünleri, susam vb. gıda ürünlerinde bol miktarda bulunmaktadır.

Treonin, bağırsak mukozal bütünlüğünün, bariyer fonksiyonunun ve aynı zamanda fizyolojisinin korunmasında son derece önemlidir. Eksikliği sindirim enzimlerinin üretimini azaltarak mukozal geçirgenliği artırabilir. Bağırsaklarda mukozal protein sentezinde, özellikle müsin salgılamada diyet treonin kullanılır. Müsin proteinleri sindirilemediği ve tekrar kullanılamadığı için, bağırsaklardan müsin salgısı vücuttan net bir treonin kaybı demektir. İleit ve sepsis gibi patolojik koşullar altında, bağırsak fonksiyonlarını korumak için treonin gereksinimi arttırılabilir.

Özetle, treoninin hayvanlarda ve insanlarda fizyolojik ve patolojik koşullar altında bağırsak sağlığının iyileştirilmesinde rolü oldukça büyüktür(112).

Sistein (Cys, C)

Yan zincirinde içinde kükürt bulunan tiyol grubu içeren sistein, aynı zamanda glukojenik nonesansiyel polar bir amino asittir. Moleküler formülü $C_3H_7NO_2S$ olup, molekül ağırlığı 121,16 g/mol'dür. Erime noktası 240 °C dir. Sistein tiyolleri birçok biyolojik dönüşümde etkilidir(113).



Şekil 14. Sistein (52)

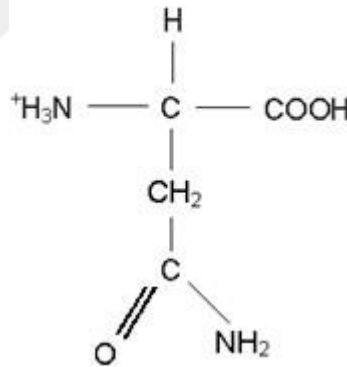
Sistein amino asitlerinin okside olarak biraraya gelip oluşturduğu disülfid bağları; proteinlerin özellikle hücre dışında maruz kaldığı fiziksel ve kimyasal etkilere karşı bariyer görevi üstlenir. Sistein amino asitlerinin oksitlenmiş dimer formuna sistin adı verilir.

Sistein, glisin ve glutamat gibi tripeptit glutatyonun öncüsüdür. Glutatyon sentezi, diğer iki amino asit genelde vücutta fazla miktarda olduğundan sistein konsantrasyonuna bağlıdır. Glutatyon önemli bir antioksidandır(114).

N-asetil sistein (NAC), sistein-glutamat önleyicinin farklılaşması yoluyla subkortikal beyin bölgelerindeki glutamatın sinaptik salınımını değiştirecen güvenli bir ajandır. Enflamatuvar yolların modülasyonu, NAC tedavisini takiben görülebilir. Bu nedenle NAC, nöroprotektif bir ajan olarak düşünülebilir(115).

Asparajin (Asn, N)

Adını bol miktarda içerdği kuşkonmaz bitkisinden alan asparajin, polar nonesansiyel bir amino asittir. Moleküler formülü $C_4H_8N_2O_3$ olup, molekül ağırlığı 132,12 g/mol'dür. Erime noktası 235 °C dir.



Şekil 15. Asparajin (52)

Asparajini katalizleyen asparaginaz enzimialerjik reaksiyonlar, koagülopati, akut pankreatit ve artmış karaciğer transaminazları ile ilişkilendirilir(116).

Asparajin; yorgunluk, asabiyet, halsizlik ve kaygı semptomlarını azaltarak MSS dengesini korur. Bu sebeple asparaginaz alan yetişkinlerde genellikle yorgunluk, anoreksiya, sinirlilik ve halsizlik gelişir(117).

Glutamin (Gln, Q)

Nonesansiyel aa olan glutamatın parçalanıp, nitrojen ile birleştiğinde oluşturduğu polar bir amino asittir. Moleküler formülü $C_5H_{10}N_2O_3$ olup, molekül ağırlığı 146,1 g/mol'dür. Erime noktası 186°C dir.

Şekil 16. Glutamin (54)

Vücutta yapımı sırasında azot ve dolayısıyla amonyağı temizler. Asit-baz dengesinin korunmasında önemli bileşen olan idrar amonyağı, glutaminin hidrolizi ile elde edilmektedir. Böbreklerde bulunan glutaminaz enzimi sayesinde glutamata dönüştürülür. Dokuların tamiri ve hücre büyümesi gibi önemli fonksiyonlar için dokular arasında azotu taşır. Büyüme hormonu seviyelerini artırmakta önemli bir role sahip olduğundan vücut geliştiren sporcular bu amino asidi besin takviyesi olarak kullanmaktadır.

BCAA metabolizması, glikoz oluşturulması vesinirler arası iletim gibi durumlarda etkilidir. Bağırsak sisteminin sağlığını iyileştirmede gereklidir(118).

Glutamin bağışıklık sisteminin iyileşmesinde ve enfeksiyonları azaltmada önemli bir yere sahiptir(119). Üre siklus kusurları, karaciğer yetmezliği, menenjit, serebral kanama vb. klinik hadiselerde plazma miktarı artarken; romatoid artritte plazma miktarı azalmış bulunmuştur(120).

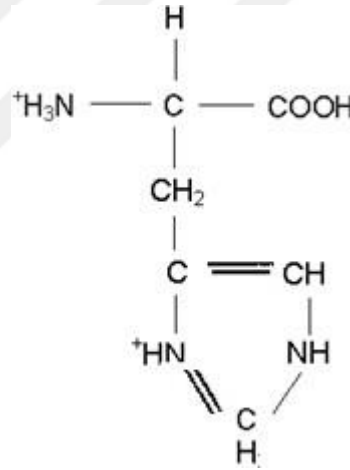
2.3.7.4. Bazık Yan Zincirli Amino Asitler

Bazık amino asitlerin yan zincirleri proton alıcısıdır. Fizyolojik pH'da lizin ve arjinin yan zincirleri tamamen iyonize olur ve pozitif yüklüdürler. Aksine histidin amino asidi ise zayıf bazık olup fizyolojik pH'da büyük oranda yüksüzdür(52).

Bu amino asitler; histidin, lizin ve arjinindir.

Histidin (His, H)

Protein yapısına katıldığında, proteinin polipeptid yan zinciri tarafından oluşturulan iyonik ortama bağlı olarak yan zinciri pozitif ya da nötral olabilir. Bu histidin hemoglobin gibi proteinlerin fonksiyonundaki rolü için gereken önemli bir özelliktir. Moleküler formülü $C_6H_9N_3O_2$ olan bu amino asidin molekül ağırlığı 155,16 g/mol'dür. Erime noktası 287 °C dir.



Şekil 17. Histidin (52)

Genelde sadece çocuklar için esansiyel olan bazık bir amino asittir. Keratinositlerde flaggrin düzeylerini artırarak kserozisi(cilt kuruluğu) iyileştirir(121).

Histidin, histamin biyosentezinde metabolit olarak kullanılır. Bu nedenle eksikliğinde histamin salınımı azalacağından insanlarda anksiyete, yorgunluk ve depresyon belirtileri artacaktır(122).

Depresyonda olan hasta sayısı hızla artmaktadır ve günlük yaşam tarzı semptomların gelişimi ile yakından ilişkilidir. Mikroglia kaynaklı enflamatuar moleküller, depresyonun

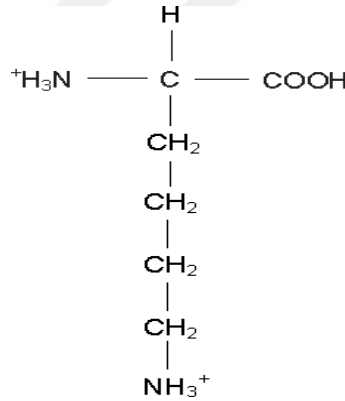
patofizyolojisinde önemlidir. Lösin-histidin dipeptidi primer mikrogliya aktivasyonunu baskılayarak depresyon belirtilerini azaltır(123).

1-Metilhistidin; insan metaboliti olan histidin türevi proteinojenik olmayan bir amino asittir.

3-Metilhistidin; translasyon sonrası modifiye edilmiş idrarla atılan bir amino asittir. Azalmış protein alımı, ileri yaş, travma durumlarında idrarla atılımı azalırken, kas aktivitesini artıran durumlarda atılımı artar. Bu nedenle idrarla atılımı insanlarda kas-protein yıkımı için önemli bir biyobelirteçtir(124,125).

Lizin (Lys, K)

Doğada pozitif yüklü olarak bulunan esansiyel bazik bir amino asittir. Molekül formülü $C_6H_{14}N_2O_2$ olan amino asidin molekül ağırlığı 146,19 g/mol'dür. Erime noktası 224 °C dir.



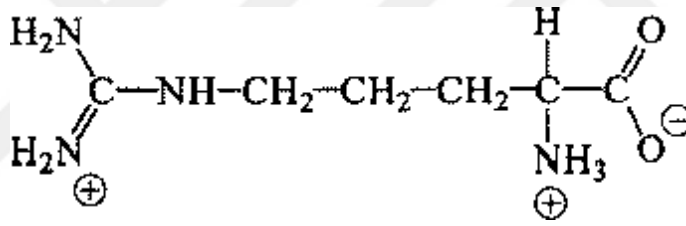
Şekil 18. Lizin (52)

Tedavi edici olmasa da, lizin HSV enfeksiyonuna sekonder gelişen uçukların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltır. Ayrıca lizin; romatoid artrit, eroin zehirlenmesi ve metabolik alkaloz tedavisinde Emilimi artırarak kalsiyumun eliminasyonunu azaltmak için kullanılmıştır(126).

Lizin, hücresel zarlar boyunca taşınırken çift transport sistemi kullanır(127). Sıklıkla kas dokusunu tercih eder(128). Özellikle spor yaralanmaları ve ameliyat sonrası süreçlerde kas proteinlerinin yapımında önemli görev üstlenir.

Arjinin (Arg, R)

Moleküler formülü $C_6H_{14}N_4O_2$ olan arjinin amino asidinin molekül ağırlığı 174,2 g/mol'dür. Erime noktası $260^{\circ}C$ dir(72,73).



Şekil 19. Arjinin (54)

Arjininin amino asidi organizmada arjinaz enzimi ile üre ve ornitine yıkıldığı için protein sentezine katılmaz. Bu nedenle esansiyel bir amino asit değildir. Glutamattan, ornitin üzerinden üre döngüsü ile arjinin sentezi yapılır. Ornitinin transaminasyonu ile de glutamat oluşmaktadır. Arjinin vücutta kreatin sentezi için kullanılmaktadır.

Bazik özellik taşıyan aa lerden biri olan arjinin, ilk olarak 1895 yılında boynuzun hidrolizi sonucu elde edilmiş olan nonesansiyel bir amino asittir(129).

Arjinin, substrat olarak kullanılan çoklu enzimlerin atılımı ve metabolizmasındaki spesifik enzimler arasındaki etkileşimler nedeniyle karmaşık bir amino asittir. Arjinin metabolizması özellikle nitrik oksit, üre, kreatin, poliaminler, prolin, glutamat, agmatin ve homoarginin dahil olmak üzere önemli biyokimyasal ürünlerin üretimini görev alır(130).

NO metabolizmasında bozulma sonrası gelişen vasküler endotelyal disfonksiyon, aterosklerozde önemlidir. Arjinin endotelyal nitrik oksit sentazın (eNOS) substratı olarak hareket ettiği için, endotel fonksiyonunu iyileştirir ve kan basıncını düşürür(131).

Lizin ve arjininamino asitleri, yüksek anksiyete düzeyine sahip bireylerde anksiyete ve stres hormonu reaksiyonlarını azaltırlar. Psikososyal stres altında olan insanlarda hormonal yanıtları değiştirerek anksiyolitik etki oluştururlar(132).

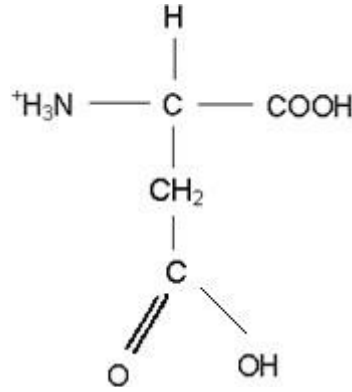
2.3.7.5. Asidik Yan Zincirli Amino Asitler

Bu amino asitler proton vericidir. Nötral pH'da bu amino asitlerin yan zincirleri tamamen iyonize olarak, negatif yüklü bir karboksilat ($-\text{COO}^-$) grubu taşırlar. Bu nedenle fizyolojik pH'da negatif yüklü olduklarını vurgulamak için bu amino asitlere aspartat ve glutamat denir(52).

Bu gruptaki amino asitler aspartat (aspartik asit) ve glutamat (glutamik asit)tır.

Aspartat, Aspartik Asit (Asp, D)

Moleküler formülü $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$ olan aspartat amino asidinin molekül ağırlığı 133,10 g/mol'dür. Erime noktası 270 °C dir.



Şekil 20. Aspartat, Aspartik Asit (52)

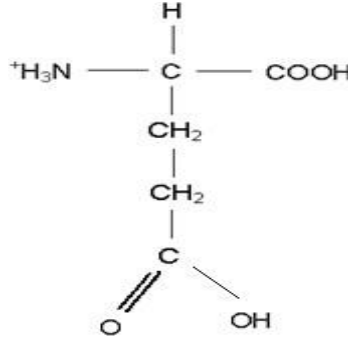
Üre döngüsünde metabolit olarak yer alan, nörotransmitter görevi olup amonyağın vücuttan uzaklaştırılmasında önemli olan nonesansiyel bir amino asittir.

Amonyak dolaşım sisteminde toksik bir maddedir ve merkezi sinir sistemine zarar verebilir. Aspartik asit de amonyağı azalttığından, vücutta dayanıklılığı ve yorgunluğa direnci artırır(133).

Nöronlarda bulunur ve konsantrasyonu nöronal mitokondriyal fonksiyon ile ilişkilidir. Psikiyatrik bozukluklarda(afektif bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni ve demans) aspartat konsantrasyonlarında azalma saptanmıştır(134).

Glutamat, Glutamik Asit (Glu, E)

Moleküler formülü $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$ olan glutamat amino asidinin molekül ağırlığı 147,13 g/mol'dür. Erime noktası 160 °C dir.



Şekil 21. Glutamat, Glutamik Asit (52)

Glutaminaz enzimi tarafından MSS de sentezlenen, önemli bir nörotransmitter nonesansiyel amino asittir. Glutamat kan-beyin bariyerini desteksiz geçemez, ama sinir sistemine sekonder aktif transport ile taşınarak BOS daki konsantrasyonu oldukça sabit düzeyde tutulur(135).

Sinir sisteminde birçok sinaps glutamat reseptörlerinden oluştuğu için, beyinde öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerde oldukça önemli uyarıcı bir amino asittir(136).

Aşırı glutamat salınımı ve bozulmuş geri alım sonucu inme(137), otizm(138), amiyotrofik lateral skleroz(ALS) ve Alzheimer hastalığı gibi bazı hastalıklarla ilişkilendirilir.

Azalmış glutamat salınımı ve reseptörlerin gelişimsel bozukluğu fenilketonüri durumunda gözlemlenir(139).

NMDA glutamat reseptörünün fonksiyonunun azalması şizofreni patofizyolojisinde önemlidir(140). Glutamat obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisinde önemli bir rol üstlenir(141).

Önemli inhibitör nörotransmitter olan Gama Aminobütirik Asit(GABA), glutamat ürünüdür. Kaygı ve uykuyu azaltmaya yardımcı olan sakinleştirici bir nörotransmitterdir. Depresyon ve intihar ile ilişkilendirilen glutamat, majör depresif bozukluk hastalarında yüksektir(64).

2.3.8. Amino Asitlerin Nörohumoral Sistem Üzerindeki Etkileri

Sinir sisteminde kimyasal araçlarla(nöroregülatörler) hücreler arası iletişim sinapslarda gerçekleşir. Nörohumoral sistemin temelini oluşturan bu mekanizmada nörotransmitterler,

nöromodülatörler ve nörohormonlar görev alır. Nörotransmitterler sinapslar arası iletişimi sağlayan en önemli kimyasal araçlardır. Nöromodülatörler; bu kimyasal maddelerin etkisini düzenleyen maddelerdir. Bu maddeler sinir uçlarında sentez edilir ve depolanır. Sinir hücreleri uyarıldığında sinaptik boşluğa salınırlar. Sinir hücrelerinden salgılanan ve dolaşım yoluyla taşınan hormonlar nörohormonlardır(142).

Glisin merkezi sinir sisteminde refleks hareketlerin koordinasyonu ve duyuşal sinyallerin yönetimi ve algılanmasında beyin ve omurilikte hem uyarıcı hem de engelleyici nörotransmitterdir(67). Glisin, engelleyici fonksiyonlarını glutamat ve NMDA aracılığıyla gerçekleştirir. Glutamat öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde yer alır. Beyinde önemli bir uyarıcı nörotransmitter olan glutamata nöronlara ulaştırmada en etkili amino asit lüsindir(93).

Glutamik asit, GABA biyolojik amini ile inhibitör nöronlar için nörotransmitter görevi görerek periferik ve santral sinir sistemi fonksiyonlarında düzenleyici rol oynamaktadır. Glutamik asit dekarboksilaz enzim etkinliğinde koenzim görevi üstlenen B₆ vitamini(piridoksin) eksikliğinde glutamik asitten GABA yapımı azalacağından sinir sistemi fonksiyonları bozularak hastada konvulsiyonlara neden olabilir.

Metiyonin amino asidi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir(80). Bileşeni olduğu taurin ise nörolojik iletim mekanizmalarını kuvvetlendirerek vücudun bilişsel fonksiyonlarını düzenlemede etkilidir. Merkezi sinir sisteminde anksiyolitik etkili antioksidan özellik gösteren bir amino asittir.

Prolin amino asidi nöronal tau proteinleri için önemli olup özellikle Alzheimer hastalığı ve travmatik beyin hasarı gibi nörodejeneratif süreçlerde etkilidir(82). Ayrıca Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde spesifik olan amiloid-beta birikimi arjinin yokluğu ile ilişkilidir.

Serin amino asidi, NMDA reseptörleri aracılığıyla merkezi ve periferik sinir sisteminde fizyolojik fonksiyonları düzenler. Bu nedenle öğrenme ve bellek gibi bilişsel aktivitelerin devamı ve nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisi azalmış serin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir(111).

Asparajin amino asidi, yorgunluk, halsizlik, sinirlilik ve kaygı semptomlarını azaltarak santral sinir sistemi dengesini korumada etkilidir(117).

Lizin ve arjinin amino asitleri, psikososyal stres altında olan insanlarda nörohormonal yanıtları değiştirerek anksiyolitik etki oluşturlar(132).

Amino asitler nörohumoral sistemde en önemli yere sahiptir. Sinir hücreleri arasındaki iletişimin sağlanması ve devamında nörotransmitter, nöromodülatörler ve nörohormonların sentezinde görev alarak yapılarına katılırlar. Ayrıca sinaptik boşluktaki aktivitelerin sonrasındaki enzimatik yıkımda da enzim yapısına katılan en önemli bileşen olduğundan son derece hayati bir öneme sahiptir.

Sinir hücreleri arasındaki iletişim organizmada her türlü bilişsel fonksiyonun sağlanması ve devamında gereklidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız insanlardan elde edilen materyallerin (kan, idrar, doku vb) veya rutin tanı yöntemlerinin kullanıldığı verilerin invaziv yöntemlerle elde edildiği tek merkezli prospektif klinik bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu çalışmada Temmuz 2020 - Aralık 2020 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na psikiyatrik özgeçmişi olmasına bakılmaksızın suicidal girişimler sonrası başvuran 35 kişi detaylı anamnez sonrası fizik muayenesi yapılarak hasta grubu olarak ele alınmıştır. Kontrol grubunu yaş ortalaması ve cinsiyetleri çalışmamızın güvenilirliği açısından hasta grubu ile benzer popülasyondan seçtiğimiz 35 birey oluşturmuştur.

Gruplar oluşturulurken gönüllülük esas alınarak, yaş ve cinsiyet bakımından herhangi bir ayrıma tabi tutulmaksızın rastgele belirlenmiştir. Erken dönemdeki hasta gruplarından ve kontrol grubunda yer alan bireylerden çalışma hakkında etik kurallar göz önünde bulundurularak detaylı bilgilendirme yapıldıktan sonra onamları alınmıştır.

3.3. Aratırmada Kullanılan Malzemeler ve Yöntemler

Hasta ve kontrol gruplarından yaklaşık 10 ml venöz kan alınarak EDTA'lı ve boş silikonlu tüpe aktarıldı. Bu kan örnekleri +4°C 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma/serumlar 2 ayrı ependorf tüplere porsiyonlandı. Kan örnekleri ilgili parametreler çalışılana kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait plazma/ serum örnekleri -80°C'den çıkartılıp çözündürüldükten sonra ilgili laboratuvar tarafından tek seferde Q-TOF LC/MS cihazıyla plazma/serum'daki tüm amino asit düzeyleri ölçüldü. Sonuç verileri eksiksiz elde edildi.

Hasta ve kontrol grupları arasında gerçekleştirilen detaylı aminoasit analizi sonrası sonuç verileri karşılaştırıldı.

3.4. Dışlama Kriterleri

*Akut veya kronik hastalığı olanlar (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği, Kalp Yetmezliği, Karaciğer Patolojileri gibi),

* Otoimmün hastalığı olanlar

* Enfeksiyonu olan hastalar

* Normalden farklı beslenme alışkanlıkları olanlar

3.5. İstatistiksel analiz

Çalışmamızda ortanca ve min, max değerlerinin yazıldığı değişkenlerde Man Whitnet U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver:22,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirdiğinde (Kolmogorov-Smirnov) ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız iki gruptan elde edilen veriler karşılaştırılırken, bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinde ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız iki gruptan elde edilen veriler karşılaştırılırken Man Whitney U testi, sayımla elde edilmiş veriler karşılaştırılırken Ki kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Bu araştırmada $\alpha= 0,05$; $\beta= 0,10$ ve $(1- \beta)= 0,90$ alındığında her bir gruba 35 birey alınmasına karar verildi ve testin gücü $p=0,90744$ bulundu.

3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın her aşaması etik kurallara uygun olarak yürütüldü. Uygulamaya geçmeden önce etik kuruldan 03.12.2019 tarihli 2019-12/01 sayılı yazılı izin alındı. Hasta ve sağlıklı gönüllülere ve ya yasal varislerine bilgilendirilmiş olur formları okutup bilgilendirdikten sonra, yazılı onam formu imzalatıldı. Sonrasında bu gönüllülerden kan örnekleri alınarak çalışmaya dahil edildi.

4.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 35 hastanın yaş ortalaması $30,17 \pm 11,65$ yıl ve kontrol grubundaki 35 bireyin yaş ortalaması $30,97 \pm 9,46$ yıl olarak bulunmuştur. Yaş bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsizdir ($p=0,15$; $p>0,05$). (Tablo 3)

Tablo 3. Grupların yaşa göre dağılımı

	MINİMUM	MAXİMUM	YAŞ ORTALAMASI $\pm$ SS
HASTA	16	65	$30,17 \pm 11,65$
KONTROL	19	57	$30,97 \pm 9,46$

Ki Kare Test : $p=0,15$ ($p>0,05$)

Hasta ve kontrol grupları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; hasta grubundaki bireylerin 22'si (% 62,9) kadın ve 13'ü (% 37,1) erkek; kontrol grubundaki bireylerin 22'si (% 62,9) kadın ve 13'ü (% 37,1) erkektir. Cinsiyet bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsizdir ($p=1$; $p> 0,05$). (Tablo 4)

Tablo 4. Grupların cinsiyete göre dağılımı

	KADIN	ERKEK
HASTA GRUBU n(%)	22 (62,9)	13 (37,1)
KONTROL GRUBU n(%)	22 (62,9)	13 (37,1)

Ki Kare Test : $p=1$ ($p>0,05$)

Grupların öğrenim durumuna göre dağılımı değerlendirildiğinde; hasta grubundaki bireylerin 17'si (% 48,6) ilköğretim ve lise mezunu olup, 18'i (% 51,4) üniversite ve yüksek lisans mezunudur. Kontrol grubundaki bireylerin 14'ü (% 40) ilköğretim ve lise mezunu; 21'i (% 60) üniversite ve yüksek lisans mezunudur. Öğrenim durumu bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,43$; $p>0,05$). (Tablo 5)

Tablo 5. Grupların öğrenim durumuna göre dağılımı

	HASTA n(%)	KONTROL n(%)
İLKÖĞRETİM+LİSE	17(48,6)	14(40)
ÜNİVERSİTE+YÜKSEKLİSANS	18(51,4)	21(60)

Ki Kare Test : $p=0,43$ ($p>0,05$)

Grupların medeni durumuna göre dağılımı değerlendirildiğinde; hasta grubundaki bireylerin 17'si (% 48,6) bekar; 18'i (% 51,4) evlidir. Kontrol grubundaki bireylerin 14'ü (% 40) evli; 21'i (% 60) bekardır. Medeni durum bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,425$; $p>0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6. Grupların medeni durumuna göre dağılımı

	HASTA n(%)	KONTROL n(%)
EVLİ	18 (51,4)	14 (40)
BEKAR	17 (48,6)	21 (60)

Ki Kare Test : $p=0,425$ ($p>0,05$)

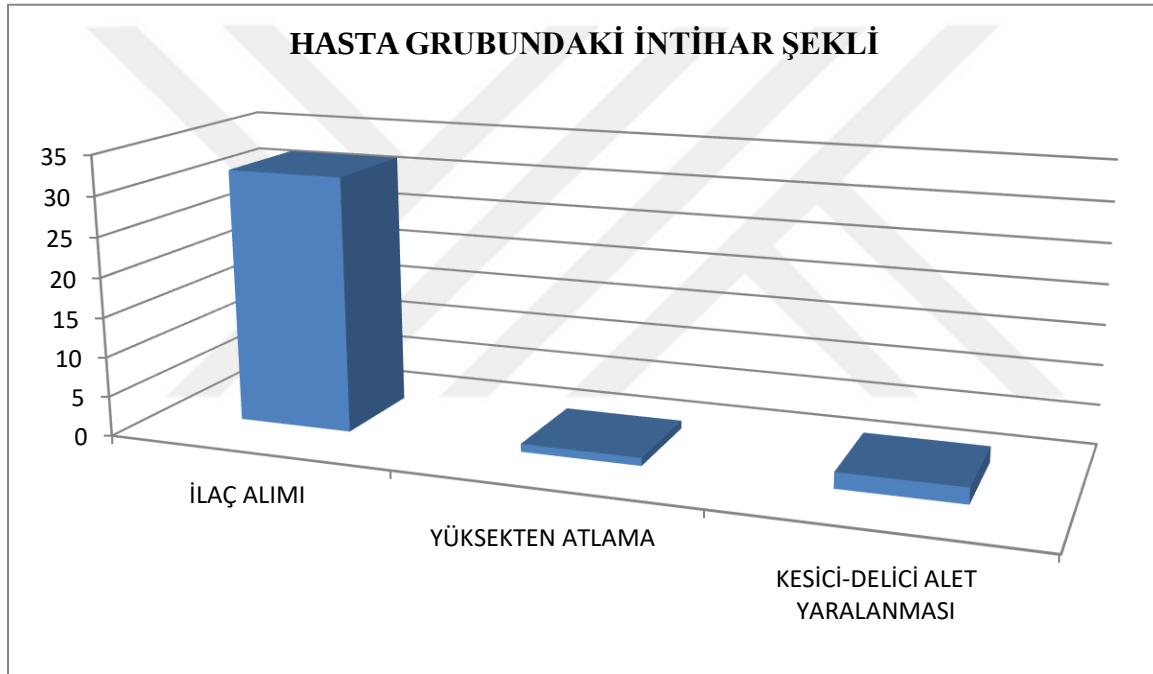
Çalışmada değerlendirilen hasta grubunun 14'ünün (% 40) psikiyatrik özgeçmişi bulunuyorken; 21'inin (%60) psikiyatrik özgeçmişi bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki bireylerin ise 3'ünün (% 5,7) psikiyatrik özgeçmişi olup; 32'sinin (% 94,3) psikiyatrik özgeçmişi bulunmamaktadır. Gruplar arasındaki mevcut farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$; $p<0,05$). (Tablo 7)

Tablo 7. Grupların psikiyatrik özgeçmişe göre dağılımı

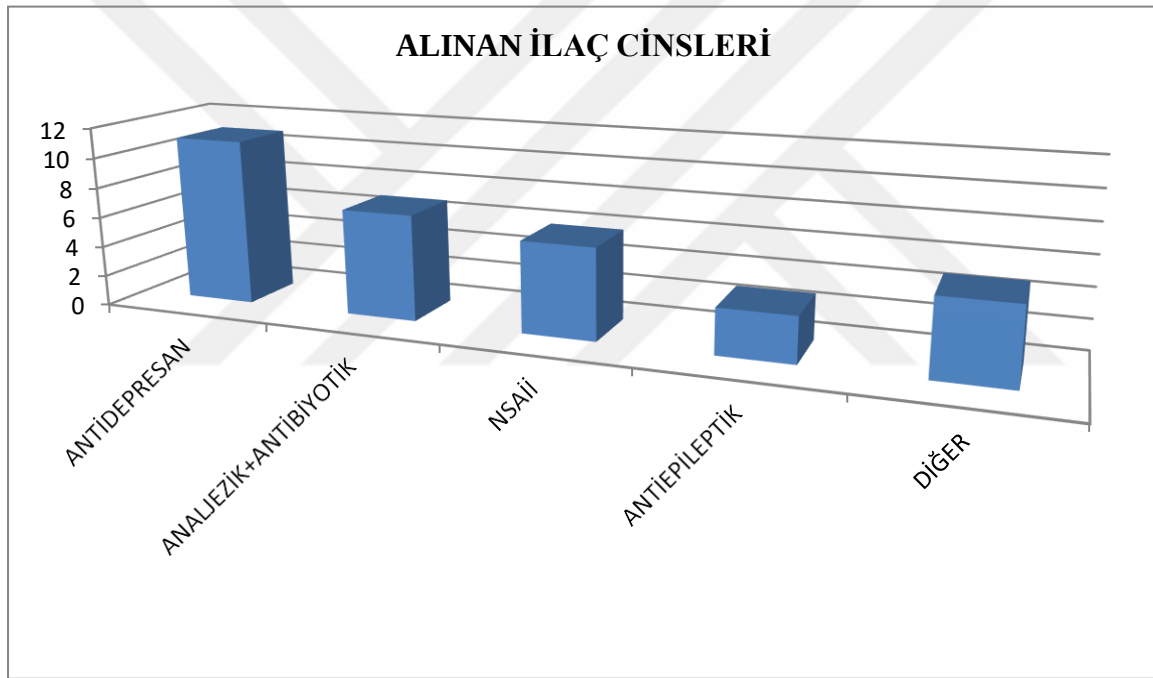
	HASTA n(%)	KONTROL n(%)
VAR	14(40)	3(5,7)
YOK	21(60)	32(94,3)

Ki Kare Test: $p=0,01$ ($p<0,05$)

Acil servise intihar girişimi sonrası başvuran 35 hasta grubundaki bireylerin intihar şekilleri ele alındığında; hastaların 32'si (% 91,4) ilaç alımı, 1'i (%2,9) yüksekten atlama, 2'si (%5,7) kesici-delici alet ile kendine zarar verme sonrası başvurmuştur. (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta grubundaki intihar şekli

İlaç alımı yoluyla intihar eden hasta grubundaki bireylerin aldıkları ilaçların cinsleri değerlendirildiğinde; hastaların 11'i (%31,4) antidepresan, 7'si (%20) analjezik ve antibiyotik, 6'sı (%17,1) nonsteroid antiinflatuar ilaç, 3'ü (%8,6) antiepileptik ilaç yoluyla intihar etmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9. Alınan İlaç Cinsleri

Özellikle iskelet-kas sistemi metabolizmasında hayati öneme sahip esansiyel amino asitler olan BCAA'lar hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda daha düşük seviyelerde saptanmıştır. Tablo 10' da detaylı şekilde hasta-kontrol grup ortalamaları standart sapmaları ile birlikte belirtilmiştir. Amino asit düzey karşılaştırması her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10. Dallı Zincirli Aminoasitlerin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

AMİNOASİT	HASTA ORT ± SS	KONTROL ORT ± SS	T TEST (P DEĞERİ)
LÖSİN	101,6 ± 25,8	125,2 ± 23,3	<0,001*
İZOLÖSİN	73,4 ± 18,7	92,8 ± 20,3	<0,001*
VALİN	171,6 ± 41,9	205,8 ± 38,04	0,001*

*p<0,05

Esansiyel amino asitlerin geneline bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada metiyonin, lösin, izolösün, valin, lizin, treonin, fenilalanin ve triptofan amino asitleri anlamlı şekilde hasta grubunda düşük saptanmıştır (p<0,05). Ancak histidin amino asidi için her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,405 ; p>0,05). (Tablo 11)

Tablo 11. Esansiyel Amino Asitlerin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

AMİNOASİT	HASTA ORT ± SS	KONTROL ORT ± SS	T TEST (P DEĞERİ)
METİYONİN	25 ± 6	30,9 ± 6,6	<0,001*
LÖSİN	101,6 ± 25,8	125,2 ± 23,3	<0,001*
İZOLÖSİN	73,4 ± 18,7	92,8 ± 20,3	<0,001*
VALİN	171,6 ± 41,9	205,8 ± 38,04	0,001*
LİZİN	150,4 ± 29,5	169,4 ± 31,6	0,011*
TREONİN	115,9 ± 37,3	140,8 ± 34,4	0,005*
FENİLALANİN	50,4 ± 13,6	58,9 ± 32,5	0,008*
HİSTİDİN	75,7±7,09	77,4±9,33	0,405
TRİPTOFAN	45,1 ± 10,4	59,2 ± 9,7	<0,001*

*p<0,05

Nonesansiyel amino asitlerin geneline bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada tirozin ve sistein amino asitleri hasta grubunda kontrol grubuna oranla

daha düşük seviyelerde saptanmış olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Glutamat değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek seviyelerde saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,05$). Ancak glisin, arjinin, glutamin, serin, prolin, alanin, aspartat, asparajin amino asitleri için her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 12’ de detaylı istatistiksel analiz verileri gösterilmiştir.

Tablo 12. Nonesansiyel Aminoasitlerin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

AMİNOASİT	HASTA ORT $\pm$ SS	KONTROL ORT $\pm$ SS	T TEST (P DEĞERİ)
GLİSİN	236,2 $\pm$ 67,69	241,8 $\pm$ 68,02	0,734
ARJİNİN	69,2 $\pm$ 17,14	75,2 $\pm$ 17,57	0,154
GLUTAMİN	603,9 $\pm$ 115,93	568,0 $\pm$ 93,78	0,159
SERİN	89,4 $\pm$ 28,60	101,6 $\pm$ 29,78	0,083
TİROZİN	64,1 $\pm$ 17,7	77,2 $\pm$ 14,9	0,001*
PROLİN	236,2 $\pm$ 94,74	257,5 $\pm$ 78,54	0,311
SİSTEİN	3,6 $\pm$ 3,40	12,1 $\pm$ 5,67	<0,001*
ALANİN	363,3 $\pm$ 117,81	390 $\pm$ 107,34	0,325
ASPARTAT	4,2 $\pm$ 1,43	3,9 $\pm$ 1,77	0,363
GLUTAMAT	79,4 $\pm$ 30,9	43 $\pm$ 33,3	<0,001*
ASPARAJİN	48,5 $\pm$ 11,38	52,9 $\pm$ 9,94	0,085

* $p<0,05$

Temel amino asitler haricinde veri analizi kapsamında her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilen diğer amino asitler Tablo 13’ de gösterilmiştir.

Tablo 13. Gruplar Arasındaki Anlamlı Harici Amino Asit Analizi Karşılaştırması

AMİNOASİT	HASTA ORT $\pm$ SS	KONTROL ORT $\pm$ SS	T TEST (P DEĞERİ)
ETANOLAMİN	3,6 $\pm$ 0,8	2,9 $\pm$ 0,7	<0,001*
TAURİN	71,1 $\pm$ 21	39 $\pm$ 9,2	<0,001*
3-METİL HİSTİDİN	3,5 $\pm$ 0,8	4,8 $\pm$ 1,7	<0,001*
NORVALİN	3,9 $\pm$ 1,0	4,9 $\pm$ 0,9	<0,001*

*P<0,05

5.

TARTIŞMA

İntihar davranışı kişinin hayatını sona erdirmeye isteği doğrultusunda mevcut düşüncesini çeşitli yollar ile eylem haline getirmesi işlemidir. Bu durum psikiyatrik özgeçmişli olan hastalarda daha sık rastlanıyor olmasına rağmen, özgeçmişinde herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık bulunmayan kişilerde de bu davranış şekli görülebilmektedir. Günümüzde farklı sebeplerden depresif epizod süreci ile birlikte duygudurum değişiklikleri sonrası insanlar intihar davranışını sıklıkla gerçekleştirmektedirler.

Özellikle de son yıllarda intihar davranışının sıklığı giderek artmaya başlamıştır. İntihar girişimleri sonrası ilk başvuru yapılan yerler acil servisler olduğundan, özellikle acil servislerde yapılan değerlendirmeler ve istatistiksel analizler literatürde klinik öneme sahip olmalıdır. Çalışmamızda hastaların sosyodemografik özellikleri de göz önünde bulundurularak intihar davranışı ile plazmadaki amino asit miktar analizleri arasındaki ilişkiyi saptamak adına; insanlarda hem fizyolojik hem de psikolojik süreçlerin her aşamasından sorumlu metabolizma öncülü amino asitleri değerlendirdik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri inceleyecek olursak acil servise intihar girişimi ile başvuran hasta popülasyonumuzun kadın:erkek oranı 1,69:1 saptanmış olup; intihar davranışı kadınlarda daha yüksek oranlarda bulunmuştur(Tablo 4). Bu sonuç intihar davranışını inceleyen birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Kadınlar erkeklerden daha yüksek intihar düşüncesi ve davranış oranlarına sahiptir(143,144,145,146). Ölümle sonuçlanan intihar girişimleri özellikle gelişmiş ülkelerde incelendiğinde kadın:erkek oranı Batı Avrupa’da 1:2 ; ABD’de 1:4 olarak tespit edilmiş ve erkek popülasyonda daha fazla rastlanmıştır(147). Ancak yine benzer şekilde ölümcül olmayan intihar davranışları kadınlarda erkeklere oranla daha sık saptanmıştır(148).

Çalışma sonuçlarımıza göre hastaların sosyodemografik ve sosyoekonomik özellikleri ele alındığında; öğrenim seviyesi ve sosyal statüsü düşük olan kişilerde intihar davranışı daha yüksek oranda bulunmuştur(Tablo 5). Bu sonuç yine yapılan farklı çalışmalarla benzerlik göstermiştir(149,150). Sosyoekonomik düzeylerin intihar davranışına etkisinin incelendiği başka bir çalışmada işsizlik intihar riskini arttıran bir durum olarak öne çıkmıştır. İşsizlik süresi uzadıkça intihar girişimi ihtimali de artmaktadır(151).

18 ülkeden 89037 bireyin incelendiği bir çalışmada majör depresyonun yaşam boyu ortalama yaygınlık tahminleri ele alındığında yüksek gelirli ülkelerde oran % 14.6 olup bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerde % 11.1 olarak belirlenmiştir(152).

Mevcut çalışmamızda intihar davranışı sonrası acil servise başvuran hastaların medeni durumu değerlendirildiğinde; hastaların %51,4 sı evli, %48,6 sı bekar olarak saptanmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda hastalar arasında medeni durum açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır(Tablo 6). Ancak Avrupa’da intihar eyleminde bulunan kişilerin çoğu bekar, dul ya da yalnız yaşamaktadır(153). Yapılan bir çalışmada da yine boşanmış veya ayrı yaşayanlarda intihar riski yaklaşık 11 kat daha fazla bulunmuştur(154). Bu bağlamda bulunan sonuçlar mevcut çalışmamızla örtüşmemektedir.

Çalışmamızdaki intihar davranışı gösteren hastaların %40’ında psikiyatrik özgeçmiş tespit edilmiştir(Tablo 7). İntihar davranışı ile psikiyatrik bozukluklar arasında önemli bir bağlantı olduğunu gösteren farklı klinik çalışmalar mevcut olup bu bağlamda da çalışmamız birçok klinik çalışma ile örtüşmektedir(147,155). Özellikle psikiyatrik bozukluklar intihar girişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir(145,156).

Çalışmamızda hastaların intihar şekilleri ele alındığında %91,4 oranında ilaç intoksikasyonu ile başvurulduğu görülmüştür(Tablo 8). İlaç intoksikasyonu ile başvuran hastalar; aldıkları ilaçlar değerlendirildiğinde en sık tedavi amaçlı kullandıkları antidepresanları tercih etmişlerdir. Bunu %5,7 oranında kesici-delici alet ile kendine zarar verme, %2,9 oranında yüksekten atlama takip etmektedir(Tablo 8).

Çalışmamızda intihar şekli konusunda belirlenen oranlar kadınlar ve erkekler için ayrıma tabi tutulmamıştır. Farklı çalışmalar değerlendirildiğinde erkeklerin genellikle ası, karbonmonoksit zehirlenmesi, ateşli silah yaralanması yoluyla intihar ederek öldüğü tespit edilirken; kadınların çoğunlukla ilaç alımı yoluyla intihar davranışı sergilediği vurgulanmıştır(143,145,146,157).

Vücutta en fazla miktarda bulunan amino asitlerden olan dallı zincirli amino asitlerin (lösin, izolösin, valin) düzey analizi çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda belirgin şekilde düşük saptanmış olup; bu fark kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak oldukça anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 10). Dallı zincirli amino asitler bilindiği üzere insanlarda vücudun iskelet-kas sistemi ve enerji metabolizmasını düzenleyen homeostazisi sağlayan en önemli amino asitlerdir. Hasta grubunda bu amino asit düzeylerinin belirgin derecede düşük saptanması suicidal girişimde bulunan depresif duygudurumu olan hasta grubunda enerji homeostazisinin ve dolayısıyla da iskelet-kas sistemi metabolizmasının düşük olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız dışında depresif duygudurum ile dallı zincirli amino asitler arasındaki ilişkiyi net ortaya koyan bir analiz literatürde saptanmamıştır. Ancak egzersizin BCAA katabolizmasını desteklediğini belirleyen çalışmalara oldukça sık rastlanmaktadır(162) ve bu durum mevcut çalışmamızın literatüre katkı sağlaması açısından oldukça önemlidir. Depresyon hastalarında beklenen klinik bulgular olan hareketsizlik, yorgunluk BCAA seviyelerinin düşük olması ile açıklanmış ve bu da mevcut çalışmalarla paralellik göstermiştir. Egzersiz ve spor enerji tüketimini büyük oranda artırdığından BCAA oksidasyonu da belirgin derecede artar(162).

Çalışmamızda valin izomeri olan norvalin amino asidini de inceledik. Norvalin, doku rejenerasyonu ve kas gelişimini uyarır(90). Bilişsel fonksiyonları düzenlemede önemli olduğu düşünülmüştür. Eksikliğin Alzheimer hastalığı patogenezinde etkili olduğu düşünülmüş ve tedavide kullanımı açısından ümit verici sonuçlar bulunmuştur(91). Tüm bu sonuçların ışığında

bizim çalışmamızda da norvalin amino asidi hasta grubunda oldukça düşük saptanmıştır(Tablo 13).

Düşük proteinli gıdalarla beslenildiğinde esansiyel amino asitler olan dallı zincirli amino asitlerin(BCAA) metabolizmasının inaktive olduğunu gösteren klinik çalışmalar vardır(163,164). Bu durum da depresif duygudurumu olan kişilerin beslenme şekillerinin yeterli olmadığı, öz bakımın azaldığı düşünüldüğünde mevcut çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda dallı zincirli amino asitler haricinde esansiyel amino asitlerden metiyonin, treonin, lizin, fenilalanin ve triptofan hasta grubumuzda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük saptanmıştır(Tablo 11). Bilindiği üzere esansiyel amino asitler dışarıdan alınması zorunlu temel amino asitler olduğundan hasta grubunda düşük seviyelerde olması öngörülebilir bir sonuçtur.

Depresyonla ilişkisi incelenen amino asitler ve literatürdeki önemli klinik çalışmalar ele alındığında metiyonin; vücuttaki ruh halini etkileyen ve insanlarda mutluluk, zindelik hissi veren seratonin, norepinefrin, dopamin gibi önemli nörotransmitterlerin sentezini kolaylaştıran folat metaboliti olup tedaviye dirençli depresyon hastalarında etkilidir(63,77,78). Bu bağlamda çalışmamızda depresif duygudurumu olan intihara meyilli hasta grubunun metiyonin seviyelerinde düşüklük saptanması önemli bir sonuç olmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda metiyonin ve sistin türevi amino asit olarak değerlendirilen taurin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(Tablo 13). Taurinin beyin gelişimi üzerinde koruyucu etkiler oluşturarak öğrenme yeteneğini ve hafızayı güçlendirdiği kanıtlanmıştır.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada taurin amino asidinin depresyon benzeri davranışlar üzerinde önleyici bir etkisi olduğu düşünülüyor(165). Bu çalışma ile mevcut çalışmamız zıtlık göstermiştir. Norepinefrin sentezinde rol oynayan fenilalaninin bazı formları depresyon tedavisinde kullanılır. Eksikliği durumunda; anoreksiya, iştah kaybı, halsizlik, depresyon görülebilir(100). Seratonin ve melatonin yapısına katılan triptofan eksikliğinde depresif ve yorgun ruh hali görülür.

Fiziksel ve psikolojik stres faktörlerinin hemen tamamı insan vücudundaki seratonin düzeylerini etkiler. Seratonin düzeyini doğrudan etkileyen triptofan amino asidi çalışmamızda da hasta grubunda anlamlı seviyede düşük bulunmuştur(102).

Nonesansiyel amino asitler ele alındığında çalışmamızda tirozinve sistein amino asitleri hasta grubunda düşük saptanmıştır(Tablo 12). Dopamin ve norepinefrin öncüsü olan tirozin amino asidinin alımının artması katekolamine bağlı psikolojik işlevselliği olumlu yönde etkileyebilir.

Tirozinin bilişsel işlevler üzerinde azalmış beyin katekolamin düzeylerini nötralize etme kabiliyeti olduğundan strese ve zorlu durum koşullarına maruz kalan sağlıklı bireylere faydalı olabileceğine dair kanıtlar vardır(109). Çalışmamızda glutamat amino asit düzeyi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(Tablo 12). Sinir sisteminde birçok sinaps glutamat reseptörlerinden oluştuğundan bilişsel fonksiyonlarda oldukça önemli uyarıcı bir amino asittir(136).

Depresyon ve intihar ile ilişkilendirilen glutamat, majör depresif bozukluk hastalarında yüksektir(64). Beyindeki glutamat artışının bilişsel fonksiyonları bozduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur(166). Glutamat amino asidi ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; çalışmamızda hasta grubunda bu amino asidin yüksek saptanması diğer sonuçlarla paralellik göstermiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İntihar davranışı son yıllarda özellikle DSÖ'nün istatistiksel verileri de göz önünde bulundurulduğunda hayatı tehdit eden erken ölümlerin önlenabilir sık sebepleri arasında gösterilmektedir. Özellikle depresyon dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluklar arasında yer alırken, intihar davranışı sergileyen hasta popülasyonunda da sıklıkla rastlanmaktadır. Psikiyatrik geçmişli olan ve özellikle de depresif duygudurumu olan tanı almış ya da almamış hastalarda intihar davranışı dünyada önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte insidansı giderek artmaya başlamıştır.

Hastaların intihar girişimi sonrası ilk başvuru ve ilk müdahale yeri acil servisler olduğundan, hastane acil servislerinde bu popülasyona yönelik yapılan çalışmalar ve araştırmalar oldukça önemlidir.

Beslenme şekli, sosyoekonomik düzey, demografik özellikler, psikiyatrik özgeçmiş vb. faktörlerin intihar girişimi ile olan ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle intihar davranışı ve depresyon ile beslenmeye bağlı alınan belli başlı amino asitlerin ilişkisini inceleyen çalışmalar da vardır. Ancak bizim çalışmamız hem acil serviste akut dönemde yapıldığından hem de sosyoekonomik ve demografik özellikler ile birlikte vücuttaki tüm amino asit düzeylerinin ölçülmesi esasına dayalı kapsamlı tek çalışma olması ile öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda amacımız; vücuttaki amino asit düzeyleri ile düşük ruh hali arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. İntihar girişimi olan hastalarda plazma amino asit düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması sonrası vücutta nasıl etkilendiğini belirlemektir. Ayrıca amaç bu amino asit düzeylerindeki değişiklikleri izleyip çözümler üreterek literatüre katkı sağlamaktır. Özellikle amino asit düzeylerinin yaş ve cinsiyete bağlı değişiklik göstermesi ihtimalini ortadan kaldırarak daha objektif veriler elde edebilmek adına kontrol grubumuzu da benzer yaş ve cinsiyette popülasyondan seçtik. Bu da çalışmamızda elde ettiğimiz verilerinin güvenilir olmasını sağladı.

Çalışmamızda kadın cinsiyette, sosyoekonomik düzeyi ve öğrenim durumu düşük olan popülasyonda intihar davranışına daha sık rastlandı. İntihar şekli olarak sıklıkla ilaç alımının tercih edildiği görüldü. Beslenme yoluyla alınan esansiyel amino asitler içerisinde özellikle de ruh halini etkileyen önemli nörotransmitter(serotonin, noradrenalin, dopamin vb.) öncülü amino asitlerde önemli derecede düşüklük saptandı. Aynı zamanda iskelet-kas sistemini etkileyen ve enerji metabolizmasında aktif rol oynayan amino asitlerde de önemli derecede düşüklük saptandı.

Tüm bu verilerin ışığından çalışmamızın sonuçlarına dayanarak intihar girişimlerinin düzenli protein alımı, beslenme, egzersiz, spor faaliyetleri ile birlikte nörobiyolojik aktivitenin ve zihinsel aktivitenin artırılması yoluyla önüne geçilebileceği kanısındayız. Ayrıca yapılacak daha fazla katılımlı araştırmaların çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlar doğuracağını düşünmekteyiz.

7.

KAYNAKLAR

- 1- Association of Dietary Amino Acids with Low Mood [reeta hakkarainen, m.b.,1timo partonen, m.d.,1jari haukka, ph.d.,1jarmovirtamo, m.d.,2demetrius albanes, m.d.,3and jouko lo nqvist, m.d.1] DEPRESSION AND ANXIETY 18:89–94 (2003)
- 2- Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2019; 11(1):1-23doi: 10.18863/pgy.382119
- 3- Wu G: Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. Amino Acids 2009;37:1–17
- 4- Shimomura Y, Kitaura Y, Kadota Y, Ishikawa T, Kondo Y, Xu M, Ota M, Morishita Y, Bariuan J-V, Zhen H: Novel physiological functions of branched-chain amino acids. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2015;61(suppl):S112– S114
- 5- Brosnan, J. T. Interorgan amino acid transport and its regulation. J. Nutr. 133, S2068–S2072 (2003)
- 6- Prof. Dr. Engin EKER; Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller, İstanbul:İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları 17, 1999, 11-17
- 7- Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, Stein DJ, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade L, Benjet C, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Fayyad J, Haro JM, Hu Cy, Karam A, Lee S, Lepine JP, Matchsinger H, Mihaescu-Pintia C, Posada-Villa J, Sagar R, Ustün TB, Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011 Jan;68(1):90-100.
- 8- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA. 1999;282(18):1737.
- 9- Anseu M, Dierick M, Buntinx F, Cnockaert P, De Smedt J, Van Den Haute M, Vander Mijnsbrugge D, High prevalence of mental disorders in primary care. J Affect Disord. 2004;78(1):49.
- 10- Linzer M, Spitzer R, Kroenke K, Williams JB, Hahn S, Brody D, deGruy F , Gender, quality of life, and mental disorders in primary care: results from the PRIME-MD 1000 study. Am J Med. 1996 Nov;101(5):526-33.

- 11- Roca M, Gili M, Garcia-Garcia M, Salva J, Vives M, Garcia Campayo J, Comas A, Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Disord*. 2009 Dec;119(1-3):52-8. Epub 2009 Apr 10.
- 12- Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC, The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015 Feb;76(2):155-62.
- 13- Grace Y. Lim , ¹ Wilson W. Tam , ² Yanxia Lu , ³ Cyrus S. Ho , ⁴ Melvyn W. Zhang , ⁵ ve Roger C. Ho ⁴, Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014, *Sci Rep*. 2018; 8: 2861. Published online 2018 Feb 12. doi: 10.1038/s41598-018-21243-x
- 14- Dowrick C. Computerized self-help for depression in primary care. *BMJ (Clinical Research ed.)* 2015; 351: h5942
- 15- Christensen H, vd. Efficacy of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (GoodNight Study): a randomized controlled trial. *Neşter. Psikiyatri*. 2016; 3 : 333–341. doi: 10.1016 / S2215-0366 (15) 00536-2.
- 16- Md Mahbub Hossain ^{1 2}, Samia Tasnim ^{2 3}, Abida Sultana ⁴, Farah Faizah ⁵, Hoimonty Mazumder ⁶, Liye Zou ⁷, E Lisako J McKyer ², Helal Uddin Ahmed ⁸, Ping Ma ² Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review, *F1000Res*. 2020 Jun 23;9:636. doi:10.12688/f1000research.24457.1. eCollection 2020.
- 17- Lu Y, vd. Regression analysis of maladaptive rumination, illness perception and negative emotional consequences in Asian patients suffering from depressive disorder. *Asya J Psychiatr*. 2014; 2 : 69–76. doi: 10.1016 / j.ajp.2014.06.014.
- 18- Summergrad P. Investing in global mental health: now is the time to act. *Neşter. Psikiyatri*. 2016; 3 : 390–391. doi: 10.1016 / S2215-0366 (16) 30031-1.
- 19- Blazer D. Mood Disorders: Epidemiology. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sixth edition. Ed(s) Kaplan H, Sadock J. Williams&Wilkins, Baltimore, 1995
- 20- Charney E, Weissman M. Epidemiology of Depressive and Manic Syndromes. In *Depression and Mania*, ed(s) Georgotas A, Cancro R. Elsevier, New York, 1988
- 21- Tarhan N, Çetin M. Depresyonda Biyolojik Göstergeler, Depresyon Monografı Serisi 4. E. Köroğlu (Ed). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993;175-200

- 22- Ceylan E., Albay E. Nörotrasmmitterler ve Depresyon. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1988
- 23- Işık E. Duygulanım Bozuklukları-Depresyon ve Mani. Boğaziçi Matbaası, İstanbul, 1991
- 24- Prof. Dr. Engin EKER; Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller, İstanbul:İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları 17, 1999, 19-28
- 25- RE Rakel ¹Depression, Prim Care. 1999 Jun;26(2):211-24.doi: 10.1016/s0095-4543(08)70003-4.
- 26- Prof. Dr. Engin EKER; Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller, İstanbul:İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları 17, 1999, 29-34
- 27- Tylee A, Gandhi P, The importance of somatic symptoms in depression in primary care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2005;7(4):167-76.
- 28- Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J, An international study of the relation between somatic symptoms and depression. N Engl J Med. 1999;341(18):1329.
- 29- Mitchell AJ, Vaze A, Rao S, Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. Lancet. 2009 Aug;374(9690):609-19. Epub 2009 Jul 27.
- 30- Daly EJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Gaynes BN, Warden D, Morris DW, Luther JF, Farabaugh A, Cook I, Rush AJ, Health-related quality of life in depression: a STAR*D report. Ann Clin Psychiatry. 2010 Feb;22(1):43-55.
- 31- Rihmer Z, Gonda X, Prevention of depression-related suicides in primary care. Psychiatr Hung. 2012;27(2):72-81.
- 32- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B, Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet. 2007 Sep;370(9590):851-8.
- 33- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW, Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. Am J Psychiatry. 2014;171(4):453.
- 34- Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, et al. Global Programme on Evidence for Health Policy discussion paper no 54. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results.

- 35- Silke Bachmann ^{1,2}, Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective, *Int J Environ Res Public Health*.2018 Jul 6;15(7):1425.doi:10.3390/ijerph15071425.
- 36- Madeleine Mellqvist Fässberg, a Gary Cheung, b Silvia Sara Canetto, c Annette Erlangsen, de Sylvie Lapierre, f Reinhard Lindner, g Brian Draper, h Joseph J. Gallo, e Christine Wong, i Jing Wu, j Paul Duberstein, k and Margda Wærn l, A systematic review of physical illness, functional disability, and suicidal behaviour among older adults, *Aging Ment Health*. 2016 Feb 1; 20(2): 166–194.Published online 2015 Sep 18. doi: [10.1080/13607863.2015.1083945](https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1083945)
- 37- Centers for Disease Control and Prevention. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). Leading Causes of Death Reports 1981 - 2016. Atlanta, GA. U.S department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/fatal.html> (Accessed on April 17, 2018).
- 38- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459
- 39- Phillips Mr, Li X, Zhang Y. Suicide Rates In China, 1995-99. *Lancet*. 2002; 359: 835-40
- 40- Sharma Br, Gupta M, Sharma Ak Et. Al. Suicides In Northern India: Comparison Of Trends And Reviwev Of Literature. *Journal Of Forensic And Legal Medicine*. 2007; 14: 318- 26
- 41- Fushimi M, Sugarawa J, Shimizu T. Suicide Patterns And Characteristics In Akita, Japan. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*. 2005; 59: 296-302
- 42- Die. İntihar İstatistikleri. Ankara. Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası.1998. Yayın No: 2294.
- 43- Almeida J, Johnson RM, Corliss HL, Molnar BE, Azrael D. Emotional distress among LGBT youth: The influence of perceived discrimination based on sexual orientation. *Journal of Youth and Adolescence*.2009;38(7):1001–1014.
- 44- Anestis MD, Soberay KA, Gutierrez PM, Hernández TD, Joiner TE. Reconsidering the link between impulsivity and suicidal behavior. *Personality and Social Psychology Review*. 2014;18(4):366–386.
- 45- Stephanie Kennebeck, MD, Liza Bonin, PhD, David Brent, MD, Diane Blake, MD, David Solomon, MD, Suicidal ideation and behavior in children and adolescents: Evaluation and

management, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: May 15, 2020.

46- Matthew K Nock ¹, Guilherme Borges, Evelyn J Bromet, Christine B Cha, Ronald C Kessler, Sing Lee, Suicide and suicidal behavior, *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):133-54. doi: 10.1093/epirev/mxn002. Epub 2008 Jul 24.

47- Arie M, Apter A, Orbach I, Yefet Y, Zalzman G. Autobiographical memory, interpersonal problem solving, and suicidal behavior in adolescent inpatients. *Comprehensive Psychiatry.* 2008;49(1):22–29.

48- Christine B Cha ¹, Peter J Franz ², Eleonora M Guzmán ¹, Catherine R Glenn ³, Evan M Kleiman ², Matthew K Nock ². Annual Research Review: Suicide among youth - epidemiology, (potential) etiology, and treatment, *J Child Psychol Psychiatry.* 2018 Apr;59(4):460-482.doi: 10.1111/jcpp.12831.Epub 2017 Nov 1.

49- Şenol V, Ünal D, Avşaroğullar L, İkizceli. İntihar Girişimi Nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı'na başvuran olguların incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:19-29.

50- Stene-Larsen K, Reneflot A, Contact with primary and mental health care prior to suicide: A systematic review of the literature from 2000 to 2017, *Scand J Public Health.* 2019;47(1):9. Epub 2017 Dec 5.

51- Bojan Zalar ¹, Blanka Kores Plesničar, Ina Zalar, Matej Mertik, Suicide and Suicide Attempt Descriptors by Multimethod Approach, *Psychiatr Danub* 2018 Sep;30(3):317-322.doi: 10.24869/psyd.2018.317.

52- Pamela C. Chaampe, Richard A. Harvey, Denise R. Ferrier; *Lipincott's Illustrateds Reviews*, Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa 2007, ss 1-12

53- Michael Liberman (Eser Sahibi), Alisa Peet (Eser Sahibi), Ramazan Amanvermez (Editör), Bahattin Avcı (Editör), Marks' Tıbbi Biyokimyanın Esasları: Klinik Yaklaşım– 1 Ocak 2017

54- Christenson RH, Azzazy HM. Amino asitler. Burtis C, Ashwood ER (ed.)(Çev. ed. Aslan D). *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler* (5. baskı). Palme yayıncılık, Ankara 2005, ss. 300-25.

55- Önel P, Gürdöl F. Amino Asitler, peptid ve proteinler. Onat T, Emerk K, Sözmén EY (ed). *İnsan Biyokimyası*. Palme yayıncılık, Ankara 2002, ss. 81-127.

- 56- Velíšek J, Cejpek K. Biosynthesis of food constituents: amino acids: 2. The alanine-valine-leucine, serine-cysteine-glycine, and aromatic and heterocyclic amino acids groups - a review. Czech J Food Sci 2006; 24: 45-58
- 57- Hancı B, Telli O, Akça O. Çocukluk çağı sistin taşları; fizyopatolojisi, tanı, klinik ve medikal tedavisi. Mutlu N, editör. Çocukluk Çağı Üriner Sistem Taş Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.38-42.
- 58- Prof. Dr. Figen GÜRDÖL, Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, Ağustos 2015-İstanbul, ss. 76-87
- 59- Ahenk Laboratuvarı, Laboratuvar Ruhsat Numarası:554, LB-F56/Rev. 04/0920
- 60- İzzet Ülker, Nevin Şanlıer, Nutrition and New Treatment Approaches in Phenylketonuria, JCP 2018;16(2):187-198
- 61- John D. Fernstrom, Branched-Chain Amino Acids and Brain Function, Departments of Psychiatry and Pharmacology, University of Pittsburgh School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh PA 15213
- 62- Blomstrand, E., Hassmen, P., Ekblom, B. & Newsholme, E. A. (1991) Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise—effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. Eur. J. Appl. Physiol. 63: 83–88
- 63- Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, Ng CH, Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. Am J Psychiatry. 2016;173(6):575. Epub 2016 Apr 26.
- 64- J Zhao ¹, R W H Verwer ¹, D J van Wamelen ², X-R Qi ¹, S-F Gao ¹, P J Lucassen ³, D F Swaab ⁴ Prefrontal changes in the glutamate-glutamine cycle and neuronal/glia glutamate transporters in depression with and without suicide, J Psychiatr Res. 2016 Nov;82:8-15.doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.06.017. Epub 2016 Jun 29.
- 65- David W. Ball, John W. Hill ve Rhonda J. Scott, “Properties of Amino Acids“, The Basics of General, Organic, and Biological Chemistry, 18.1: (2019 Ağustos).
- 66- R.H.A. Plimmer (1912) [1908]. R.H.A. Plimmer & F.G. Hopkins (Ed.). The chemical composition of the proteins. Monographs on biochemistry. Part I. Analysis (2nd bas.). Londra: Longmans, Green and Co. s. 82. Erişim tarihi: 18 Ocak 2010.

- 67- Heinrich Betz¹, Bodo Laube, Glycine Receptors: Recent Insights Into Their Structural Organization and Functional Diversity, *J Neurochem.* 2006 Jun;97(6):1600-10.doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03908.x
- 68- J W Johnson, P Ascher, Glycine Potentiates the NMDA Response in Cultured Mouse Brain Neurons, 1987 Feb 5-11;325(6104):529-31. doi: 10.1038/325529a0.
- 69- J Gomeza¹, W Armsen, H Betz, V Eulenburg, Lessons From the Knocked-Out Glycine Transporters, *Handb Exp Pharmacol* 2006;(175):457-83. doi: 10.1007/3-540-29784-7_19.
- 70- Enrique Melendez-Hevia¹, Patricia De Paz-Lugo, Branch-point Stoichiometry Can Generate Weak Links in Metabolism: The Case of Glycine Biosynthesis, *J Biosci.* 2008 Dec;33(5):771-80.doi: 10.1007/s12038-008-0097-5
- 71- T. Weyl: In: *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft.* 21 (1888), S. 1407.
- 72- The Merck Index. In: O'Neal MJ, Heckelman PE, Koch CB, et al. (eds). *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals* (14th ed); Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ 2006.
- 73- Brown TA. *Molecular Biology LabFax*, Bios Scientific Publishers Ltd., Oxford (14th ed) 1991, pp. 29
- 74- Hans-Dieter Jakubke, Hans Jeschkeit: *Aminosäuren, Peptide, Proteine.* Verlag Chemie, Weinheim 1982, ISBN 3-527-25892-2, S. 19.
- 75- Wim Derave¹, Mahir S Ozdemir, Roger C Harris, Andries Pottier, Harmen Reyngoudt, Katrien Koppo, John A Wise, Eric Achten, beta-Alanine Supplementation Augments Muscle Carnosine Content and Attenuates Fatigue During Repeated Isokinetic Contraction Bouts in Trained Sprinters, *J Appl Physiol* (1985). 2007 Nov;103(5):1736-43.doi: 10.1152/jappphysiol.00397.2007. Epub 2007 Aug 9
- 76- Juan C Aledo¹ Methionine in Proteins: The Cinderella of the Proteinogenic Amino Acids, *Protein Sci.* 2019 Oct;28(10):1785-1796.doi: 10.1002/pro.3698. Epub 2019 Aug 9.
- 77- Nelson JC, S-adenosyl methionine (S-AMe) augmentation in major depressive disorder, *Am J Psychiatry.* 2010;167(8):889.
- 78- Nelson JC, The evolving story of folate in depression and the therapeutic potential of l-methylfolate, *Am J Psychiatry.* 2012;169(12):1223

- 79- Jung Mi Lim¹, Geumsoo Kim¹, Rodney L Levine^{2,3} Methionine in Proteins: It's Not Just for Protein Initiation Anymore, *Neurochem Res.* 2019 Jan;44(1):247-257.doi: 10.1007/s11064-017-2460-0. Epub 2018 Jan 11.
- 80- Dušan Mladenović¹, Tatjana Radosavljević¹, Dragan Hrnčić², Aleksandra Rasic-Markovic², Olivera Stanojlović² The Effects of Dietary Methionine Restriction on the Function and Metabolic Reprogramming in the Liver and Brain - Implications for Longevity, *Rev Neurosci.* 2019 Jul 26;30(6):581-593.doi: 10.1515/revneuro-2018-0073.
- 81- Shelbi L Christgen¹, Donald F Becker¹ Role of Proline in Pathogen and Host Interactions, *Antioxid Redox Signal.* 2019 Feb 1;30(4):683-709.doi: 10.1089/ars.2017.7335. Epub 2018 Feb 2.
- 82- Puneet Ahuja¹, François-Xavier Cantrelle¹, Isabelle Huvent¹, Xavier Hanoulle¹, Juan Lopez¹, Caroline Smet¹, Jean-Michel Wieruszeski¹, Isabelle Landrieu¹, G Lippens² Proline Conformation in a Functional Tau Fragment, *J Mol Biol.* 2016 Jan 16;428(1):79-91.doi: 10.1016/j.jmb.2015.11.023. Epub 2015 Dec 2.
- 83- Cunxi Nie^{1,2}, Ting He³, Wenju Zhang⁴, Guolong Zhang⁵, Xi Ma^{6,7}, Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism, *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 23;19(4):954. doi: 10.3390/ijms19040954.
- 84- Koo GH, Woo J, Kang S, Shin KO, Effects of Supplementation with BCAA and L-glutamine on Blood Fatigue Factors and Cytokines in Juvenile Athletes Submitted to Maximal Intensity Rowing Performance, *J Phys Ther Sci.* 2014; 26 : 1241–1246
- 85- W S FONES, H A SOBER, J WHITE, The Conversion of D-valine to Glycogen in the Rat, *Arch Biochem Biophys.* 1951 Nov;34(1):158-61.doi: 10.1016/s0003-9861(51)80021-3
- 86- W S FONES, J WHITE, The Conversion of L-valine to Glycogen and Carbon Dioxide in Rats Receiving P-Dimethylaminoazobenzene, *J Natl Cancer Inst.* 1951 Oct;12(2):423-6
- 87- Yoshiharu Shimomura, Yuko Yamamoto, Gustavo Bajotto, Juichi Sato, Taro Murakami, Noriko Shimomura, Hisamine Kobayashi, Kazunori Mawatari Author Notes, Nutraceuical Effects of Branched-Chain Amino Acids on Skeletal Muscle, *The Journal of Nutrition*, Volume 136, Issue 2, February 2006, Pages 529S–532S,

- 88- Riazi R, WykesLJ, BallRO, PencharzPB, The total branched-chain amino acid requirement in young healthy adult men determined by indicator amino acid oxidation by use of L-[1-¹³C]phenylalanine. *J Nutr.*2003;133:1383–9.
- 89- Layman DK, BaumJI. Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. *J Nutr.*2004;134(Suppl):S96873
- 90- Xiu-Fen Ming,¹ Angana Gupta Rajapakse,¹ João Miguel Carvas,¹ Jean Ruffieux,¹ and Zhihong Yang¹ Inhibition of S6K1 accounts partially for the anti-inflammatory effects of the arginase inhibitor L-norvaline, *BMC Cardiovasc Disord.* 2009; 9:12.Published online 2009 Mar 13. doi: 10.1186/1471-2261-9-12
- 91- Baruh Polis,^{1,2} Kolluru D. Srikanth,^{2,3} Evan Elliott,³ Hava Gil-Henn,² and Abraham O. Samson¹ L-Norvaline Reverses Cognitive Decline and Synaptic Loss in a Murine Model of Alzheimer's Disease *Neurotherapeutics.* 2018 Oct; 15(4): 1036–1054.Published online 2018 Oct 4. doi: 10.1007/s13311-018-0669-5
- 92- Hisamine Kobayashi ¹[Amino Acid Nutrition in the Prevention and Treatment of Sarcopenia],*Yakugaku Zasshi.* 2018;138(10):1277-1283.doi: 10.1248/yakushi.18-00091-4.
- 93- Marc Yudkoff ¹, Yevgeny Daikhin, Ilana Nissim, Oksana Horyn, Bohdan Luhovyy, Bogdan Luhovyy, Adam Lazarow, Itzhak Nissim, Brain Amino Acid Requirements and Toxicity: The Example of Leucine, *J Nutr.* 2005 Jun;135(6 Suppl):1531S-8S.doi: 10.1093/jn/135.6.1531S.
- 94- Roger Kalla ^{1 2}, Michael Strupp ², Aminopyridines and Acetyl-DL-leucine: New Therapies in Cerebellar Disorders, *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(1):7-13.doi:10.2174/1570159X16666180905093535
- 95- Changsong Gu ^{1 2}, Xiangbing Mao ^{1 2}, Daiwen Chen ^{1 2}, Bing Yu ^{1 2}, Qing Yang ³ Isoleucine Plays an Important Role for Maintaining Immune Function, *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(7):644-651.doi: 10.2174/1389203720666190305163135
- 96- Snyder AC, Overtraining and glycogen depletion hypothesis, *Med Sci Sports Exerc.* 1998 Jul;30(7):1146-50
- 97- Shona Halson, PhD, Francis G O'Connor, MD, MPH, FACSM, Jonathan Grayzel, MD, FAAEM, Overtraining syndrome in athletes, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: May 01, 2020.

- 98- Cynober L, Dinh FN, Blonde F, et al. Plasma and urinary amino acid pattern in severe burn patients: evolution throughout the healing period. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 416-25
- 99- Lebegue, C. E. (2019). *The Pharmabiotic For Phenylketonuria:Development Of A Novel Therapeutic*. University Of South Carolina, 2-3.
- 100- Olaf A Bodamer, MD, PhD, FAAP, FACMG, Sihoun Hahn, MD, PhD, Elizabeth TePas, MD, MS, Overview of phenylketonuria, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: Jul 17, 2020.
- 101- Richard Wurtman, MD, David S Cooper, MD, Kathryn A Martin, MD, Physiology and available preparations of melatonin, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: Apr 06, 2021.
- 102- Ilona Sadok 1, Andrzej Gamian 2 3, Magdalena Maria Staniszevska 1 2, Chromatographic Analysis of Tryptophan Metabolites, *J Sep Sci*. 2017 Aug;40(15):3020-3045.doi:10.1002/jssc.201700184. Epub 2017 Jun 26
- 103- Jonathan R Strosberg, MD, Kenneth K Tanabe, MD, David C Whitcomb, MD, PhD, Diane MF Savarese, MD, Clinical features of carcinoid syndrome, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: Apr 15, 2019.
- 104- Seow HF, Bröer S, Bröer A, Bailey CG, Potter SJ, Cavanaugh JA, Rasko JE, Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19, *Nat Genet*. 2004;36(9):1003.
- 105- Bröer S, The role of the neutral amino acid transporter B0AT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition, *IUBMB Life*. 2009;61(6):591.
- 106- Bongiovanni B, Feinerman J. Amino acid profiling clinical guidelines for determination of preferred specimen choice. *Townsend Letter for Doctors and Patients* 2003; 245: 38-42.
- 107- Freund H, Atamian S, Holyroyde J, et al. Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann Surg* Nov 1979: 571-76
- 108- Friedman RB, Young DS. *Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests* (2nd ed), American Association for Clinical Chemistry, Washington DC 1989

- 109- Adrian Hase¹, Sophie E Jung², Marije aan het Rot³, Behavioral and Cognitive Effects of Tyrosine Intake in Healthy Human Adults, *Pharmacol Biochem Behav.* 2015 Jun;133:1-6.doi: 10.1016/j.pbb.2015.03.008. Epub 2015 Mar 20.
- 110- Markus Grompe, MD, Sihoun Hahn, MD, PhD, Elizabeth B Rand, MD, Elizabeth TePas, MD, MS, Disorders of tyrosine metabolism, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: Nov 13, 2020.
- 111- Camila Montesinos Guevara¹, Ali R Mani² The Role of D-serine in Peripheral Tissues, *Eur J Pharmacol.* 2016 Jun 5;780:216-23. doi:10.1016/j.ejphar.2016.03.054. Epub 2016 Mar 31
- 112- Xiangbing Mao¹, Xiangfang Zeng, Shiyan Qiao, Guoyao Wu, Defa Li, Specific Roles of Threonine in Intestinal Mucosal Integrity and Barrier Function, *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jun 1;3:1192-200.doi: 10.2741/e322.
- 113- Keriann M Backus¹ Applications of Reactive Cysteine Profiling, *Curr Top Microbiol Immunol.* 2019;420:375-417.doi: 10.1007/82_2018_120.
- 114- Diana Robinson, MBBS FACSEP, Peter Fricker, MBBS, FACSP, Jonathan Grayzel, MD, FAAEM, Nutritional and non-medication supplements permitted for performance enhancement, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: Jan 04, 2021.
- 115- Flavia di Michele¹, Alberto Siracusano^{1,2}, Alessandra Talamo¹, Cinzia Niolu^{1,2} N-Acetyl Cysteine and Vitamin D Supplementation in Treatment Resistant Obsessive-compulsive Disorder Patients: A General Review, *Curr Pharm Des.* 2018;24(17):1832-1838.doi: 10.2174/1381612824666180417124919
- 116- Earl M, Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia, *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009;7(9):600
- 117- Richard A Larson, MD, Bob Lowenberg, MD, PhD, Alan G Rosmarin, MD, Induction therapy for Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in adults, Literature review current through: Mar 2021. | This topic last updated: Mar 30, 2021.
- 118- RadhaKrishna Rao and Geetha Samak, Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions, *J Epithel Biol Pharmacol.* Author manuscript; available in PMC 2015 Mar 23.

- 119- Yue-ping Fan¹, Jian-chun Yu, Wei-ming Kang, Qun Zhang, Effects of Glutamine Supplementation on Patients Undergoing Abdominal Surgery, Chin Med Sci J. 2009 Mar;24(1):55-9.doi: 10.1016/s1001-9294(09)60060-2.
- 120- Apple FS, Aslanzadeh J, Broussard L, et al. Genel klinik testler. Wu AHB(ed) (Çev. ed. Emerk K). Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Klavuzu (4. baskı). Güneş tıp kitabevi, Ankara 2011, ss. 916-17
- 121- Tan SP, Brown SB, Griffiths CE, Weller RB, Gibbs NK, Feeding filaggrin: effects of l-histidine supplementation in atopic dermatitis, Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017;10:403. Epub 2017 Oct 5
- 122- Bryan D Loy¹, Brett W Fling², Kylie M Sage³, Rebecca I Spain^{1,4}, Fay B Horak¹, Serum Histidine Is Lower in Fatigued Women With Multiple Sclerosis, Fatigue. 2019;7(2):69-80. doi: 10.1080/21641846.2019.1611786. Epub 2019 May 7.
- 123- Yasuhisa Ano¹, Masahiro Kita², Shiho Kitaoka^{3,4}, Tomoyuki Furuyashiki^{5,6}, Leucine-Histidine Dipeptide Attenuates Microglial Activation and Emotional Disturbances Induced by Brain Inflammation and Repeated Social Defeat Stress, Nutrients. 2019 Sep 9;11(9):2161.doi: 10.3390/nu11092161
- 124- Chinkes, David L, Methods for measuring tissue protein breakdown rate *in vivo*, September 2005 - Volume 8 - Issue 5 - p 534-537doi: 10.1097/01.mco.0000170754.25372.37
- 125- Lars Holm and Michael Kjaer, Measuring protein breakdown in individual proteins *in vivo*, Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 Sep; 13(5): 526–531.doi: 10.1097/MCO.0b013e32833c3c64
- 126- Frankie A. Tomblin, Jr, Pharm.D, Kristy H. Lucas, Pharm.D., Lysine for management of herpes labialis, American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 58, Issue 4, 15 February 2001, Pages 298–304, <https://doi.org/10.1093/ajhp/58.4.298>, Published:15 February 2001
- 127- Christensin HN. Relevance of transport across the plasma membrane to the interpretation of the plasma amino acid pattern. In: Leathem JH, ed. Protein nutrition and freeamino acid patterns. New Brunswick, NJ: Rutgers Univ. Free Press; 1968:40-52

- 128- Longenecker JB, Hause NL. Relationship between plasma amino acids and composition of the ingested protein. Arch Biochem Biophys. 1959; 84:46-59
- 129- Jesse P. Greenstein, Milton Winitz: Chemistry of the Amino Acids, Robert E. Krieger Publishing Company, Malabar (Florida), 1961, S. 4, ISBN 0-89874-484-9.
- 130- Sidney M Morris Jr ¹, Arginine Metabolism Revisited, J Nutr. 2016 Dec;146(12):2579S-2586S.doi: 10.3945/jn.115.226621. Epub 2016 Nov 9.
- 131- Alexander Ströhle, Helene von Bibra, Andreas Hahn, [L-Arginine and Vascular Health], Med Monatsschr Pharm. 2016 Dec;39(12):515-20.
- 132- Jezova D, Makatsori A, Smriga M, Morinaga Y, Duncko R, Subchronic treatment with amino acid mixture of L-lysine and L-arginine modifies neuroendocrine activation during psychosocial stress in subjects with high trait anxiety, Nutr Neurosci. 2005 Jun;8(3):155-60.
- 133- Morris H Baslow ¹, Chasing N-acetyl-L-aspartate, a Shiny NMR Object in the Brain, NMR Biomed. 2018 Apr;31(4):e3895.doi:10.1002/nbm.3895. Epub 2018 Jan 25.
- 134- Georgios Paslakis ¹, Frank Träber ², Jens Roberz ¹, Wolfgang Block ², Frank Jessen ³, N-acetyl-aspartate (NAA) as a Correlate of Pharmacological Treatment in Psychiatric Disorders: A Systematic Review, Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Oct;24(10):1659-75. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.06.004. Epub 2014 Jul 4.
- 135- Smith QR (Nisan 2000). "Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier". The Journal of Nutrition. 130 (4S Suppl). ss. 1016S–22S. *PMID* [10736373](#)
- 136- McEntee WJ, Crook TH (1993). "Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain". Psychopharmacology. 111 (4). ss. 391-401. doi:10.1007/BF02253527. *PMID* 7870979
- 137- Robert Sapolsky (2005). "Biology and Human Behavior: The Neurological Origins of Individuality, 2nd edition". The Teaching Company. see pages 19 and 20 of Guide Book
- 138- Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Suzuki K, Sugihara G, Matsuzaki H, Minabe Y, Sugiyama T, Kawai M, Iyo M, Takei N, Mori N (Aralık 2006). "Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism". Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 30 (8). ss. 1472–7. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.06.013. *PMID* 16863675

- 139- Glushakov AV, Dennis DM, Sumners C, Seubert CN, Martynyuk AE (Nisan 2003). "L-phenylalanine selectively depresses currents at glutamatergic excitatory synapses". *Journal of Neuroscience Research*. 72 (1). ss. 116–24. doi:10.1002/jnr.10569. PMID 12645085
- 140- Javitt DC, Zukin SR, Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia., *Am J Psychiatry*. 1991;148(10):1301.
- 141- MacMaster FP, Rosenberg DR. Glutamate and the treatment of obsessive compulsive disorder. *Psychopharm Review* 2010; 45:3.
- 142- Basic & Clinical Pharmacology, Editör: Katzung BG, McGraw Hill, VIII. baskı, 2001 (İngilizce, 1217 sayfa, 1 cilt).9
- 143- Canetto, S.S. Sakinofsky, I., 1998. The gender paradox in suicide. *Suicide Life Threat. Behav.* 28, 1–23
- 144- Murphy, G.E. 1998. Why women are less likely than men to commit suicide. *Compr. Psychiatry* 39, 165–175.
- 145- Beautrais, A.L. 2002. Gender issues in youth suicidal behaviour. *Emerg. Med. (Fremantle)* 14, 35–42.
- 146- Henderson, J.P. Mellin, C. Patel, F. 2005. Suicide—a statistical analysis by age, sex and method. *J. Clin. Forensic Med.* 12, 305–309
- 147- Hawton, K. van Heeringen, K. 2009. Suicide. *Lancet*. 373, 1372–1381
- 148- Van rijsselberghe, I. Portzky, G. Van Heeringen, C. 2009. Zelfbeschadigend gedrag bij adolescenten in Vlaanderen. *Tijdschr. Psychiatr.* 51, 629–640.
- 149- Cupina, D. 2009. Life events, gender and suicidal behaviours in the acute community setting. *Australas. Psychiatry* 17, 233–236
- 150- Kölves, K. Ide, N. De Leo, D., 2010. Suicidal ideation and behaviour in the aftermath of marital separation: gender differences. *J. Affect. Disord.* 120, 48–53.
- 151- Welch Ss. A Review Of The Literature On The Epidemiology Of Parasuicide In The General Population. *Psychiatric Services*,2001(52):3;368-75
- 152- Bromet E, vd. DSM-IV international epidemiology of major depressive episode. *BMC ilacı*. 2011; 9 : 90. doi: 10.1186 / 1741-7015-9-90.
- 153- Yüksel N, İntiharın Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2001; 4: 5-15

- 154- Özgüven E. Güvenirlik Ve Geçerlik. Psikolojik Testler'de. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2007:83-108.
- 155- Arsenault-Lapierre, G. Kim, C. Turecki, G. 2004. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. BMC Psychiatry 4, 4–37.
- 156- Qin, P. Agerbo, E., Westergård-Nielsen, N., Eriksson, T., Mortensen, P.B., 2000. Gender differences in risk factors for suicide in Denmark. Br. J. Psychiatry 177, 546–550.
- 157- Bjerkeset, O. Romundstad, P. Gunnell, D. 2008. Gender differences in the association of mixed anxiety and depression with suicide. Br. J. Psychiatry 192, 474–475.
- 158- Henderson, J.P. Mellin, C. Patel, F., 2005. Suicide—a statistical analysis by age, sex and method. J. Clin. Forensic Med. 12, 305–309
- 159- Yoshiharu Shimomura, Taro Murakami, Naoya Nakai, Masaru Nagasaki, Robert A. Harris, Exercise Promotes BCAA Catabolism: Effects of BCAA Supplementation on Skeletal Muscle during Exercise, The Journal of Nutrition, Volume 134, Issue 6, June 2004, Pages 1583S1587S, <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1583S>
- 160- Dong-Hee Kim ¹, Seok-Hwan Kim ¹, Woo-Seok Jeong ¹, Ha-Yan Lee ² Effect of BCAA intake during endurance exercises on fatigue substances, muscle damage substances, and energy metabolism substances, J Exerc Nutrition Biochem. 2013 Dec;17(4):169 80. doi:10.5717/jenb.2013.17.4.169. Epub 2013 Nov 28.
- 161- Anna Gawedzka ^{1 2}, Marcin Grandys ¹, Krzysztof Duda ^{1 3}, Justyna Zapart-Bukowska ¹, Jerzy A Zoladz ¹, Joanna Majerczak ⁴ Plasma BCAA concentrations during exercise of varied intensities in young healthy men-the impact of endurance training, PeerJ. 2020 Aralık 21; 8: e10491.doi: 10.7717 / peerj.10491. eCollection 2020.
- 162- Rennie,M. J.(1996) Influence of exercise on protein and amino acid metabolism. In: Handbook of Physiology, Sect. 12: Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems(Rowell, L. B. & Shepherd, J. T.eds.), chapter 22, pp. 995–1035. American Physiological Society, Bethesda, MD
- 163- Harper, A. E., Miller, R. H.& Block, K. P.(1984)Branched-chain amino acid metabolism. Annu. Rev. Nutr.4: 409–454.
- 164- Harris, R.A. Zhang, B. Goodwin, G.W. Kuntz, M.J. Shimomura, Y. Rougraff, P. Dexter, P. Zhao, Y. Gibson, R.& Crabb, D. W.(1990), Regulation of the branched-chain α -

ketoacid dehydrogenase and elucidation of a molecular basis for maple syrup urine disease. *Adv. Enzyme Regul.* 30: 245–263.

165- Gao-Feng Wu¹, Shuang Ren¹, Ri-Yi Tang¹, Chang Xu¹, Jia-Qi Zhou¹, Shu-Mei Lin¹, Ying Feng¹, Qun-Hui Yang¹, Jian-Min Hu², Jian-Cheng Yang³ Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats, *Sci Rep.* 2017 Jul 10;7(1):4989.doi: 10.1038/s41598-017-05051-3

166- Nahid Amani¹, Maliheh Soodi¹, Bahram Daraei¹, Abolfazl Dashti¹ Chlorpyrifos Toxicity in Mouse Cultured Cerebellar Granule Neurons at Different Stages of Development: Additive Effect on Glutamate-Induced Excitotoxicity, *Cell J.* Fall 2016;18(3):464-72. doi: 10.22074/cellj.2016.4575. Epub 2016 Aug 24

8. ÖZGEÇMİŞ

İlköğretim eğitimini Sami Sipahi İlköğretim Okulu'nda tamamladı. 2006 yılında Eskişehir merkezde bulunan Ahmet Kanatlı Anadolu Lisesi'ne başladı ve 2010 yılında mezun oldu. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2010 yılında tıp eğitimine başladı. 2016 yılında Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Eylül 2016'da Gaziantep merkezde Ersin Arslan Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde Pratisyen olarak mecburi hizmet görevine başladı. 6 aylık mecburi hizmet sonrası Mart 2017 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında asistan olarak çalışmaya başladı. Halen acil tıp asistanı olarak görevine devam etmektedir.