

PAPER DETAILS

TITLE: Obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi var mı?

AUTHORS: Zeynep VELIOGLU,Duygu Ilke YILDIRIM,Mehmet ERYILMAZ

PAGES: 74-81

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2433967>

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi var mı?

Zeynep VELİOĞLU¹ , Duygu İlke YILDIRIM² , Mehmet Ali ERYILMAZ³ 

¹Düzce Gümüşova Devlet Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Düzce,

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya,

³Konya Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Konya.

ÖZET

Amaç: Obez hastalarda depresyon ve anksiyete sık görülen bir durumdur. Obezitede bilindiği üzere leptin rol oynamaktadır, triptofanın ise mevcut çalışmalarda obezitedeki rolü son zamanlarda sıklıkla araştırılmaktadır. Çalışmanın amacı obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmektir. **Yöntem:** Çalışma 01.07.2019-31.12.2019 arasında Aile Hekimliği polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, VKİ >25 kg/m² olan, herhangi bir ek hastalığı olmayan 88 hastanın verilerinin ele alındığı tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya alınan katılımcılara sosyo-demografik anket formu, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) doldurtuldu. **Bulgular:** VKİ ile leptin ve VKİ ile triptofan düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Triptofan ile kilo, bel çevresi ve sistolik kan basıncı (SKB) arasında pozitif korelasyon bulundu. Sigara kullananlarda ve psikiyatrik tedavi alma öyküsü olanlarda da triptofan anlamlı derecede yüksekti. Erkeklerde triptofan düzeyleri kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Hastaların serum triptofan konsantrasyonu kilo, bel çevresi ve SKB ile pozitif korelasyon gösterdi. Erkeklerde triptofan düzeyi kadınlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Sigara kullananlarda ve psikiyatrik tedavi alma öyküsü olanlarda da triptofan anlamlı derecede yüksekti. BDÖ, BAÖ ile leptin ve triptofan düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Sonuç olarak; serum triptofan düzeyi ile kilo, bel çevresi ve SKB arasında bulunan anlamlı ilişkiler, obez hastaların yönetiminde, takibinde ve tedavisinde faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: anksiyete, depresyon, leptin, obezite, triptofan

ABSTRACT

Is there any relationship between serum leptin and tryptophan levels and depression and anxiety in obese patients?

Objectives: Depression and anxiety are common conditions in obese patients. Leptin plays a role in obesity, the role of tryptophan in obesity has been investigated frequently in current studies. The aim of this study is to evaluate whether serum leptin and tryptophan levels are related to depression and anxiety in obesity patients.

Methods: This is a descriptive and cross-sectional study in which the data of 88 patients aged 18 years and over, BMI 25 kg/m² and above, who applied to the Family Medicine outpatient clinic between 01.07.2019 and 31.12.2019, were examined. Sociodemographic data form, Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) were completed by all patients included in the study. **Results:** There was no significant relationship between BMI and leptin, BMI and tryptophan levels. A positive correlation was found between tryptophan and weight, waist circumference and systolic blood pressure (SBP). Tryptophan was also significantly higher in smokers and those with a history of psychiatric treatment. Tryptophan levels in men were found to be significantly higher than in women. Serum tryptophan concentration of the patients was positively correlated with weight, waist circumference and SBP. Tryptophan level was found significantly higher in men than in women. Tryptophan was also significantly higher in smokers and those with a history of psychiatric treatment. There was no significant relationship between BDI, BAI and leptin and tryptophan levels. **Conclusion:** The significant relationships between serum tryptophan level and weight, waist circumference and SBP may be useful in the management, follow-up and treatment of obese patients.

Keywords: anxiety, depression, leptin, obesity, tryptophan



Bu eser Creative Commons
Atıf-Türetilemez 4.0 Uluslararası
Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi 2022

Atf için: Velioglu Z, Yıldırım Dİ, Eryılmaz MA. Obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi var mı? Troia Med J 2022;3(3):74-81. DOI: 10.55665/troiamedj.1118052.

Sorumlu yazar: Duygu İlke YILDIRIM. *Adres:* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 42100, Konya. *E-posta:* azraila@hotmail.com. *Telefon:* +903322245023. *Geliş tarihi:* 18.05.2022, *Kabul tarihi:* 22.08.2022.

GİRİŞ

Obezite, yetişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda prevalansı artmakta olan kronik bir hastalıktır. Obezite, mortalitede önemli bir artışla birlikte, metabolik ve kardiyovasküler hastalık, kanser, ruh sağlığı hastalıkları ve sosyal izolasyon da dahil olmak üzere birçok bozukluk riski ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, obezite ve ruhsal bozuklukların neden-sonuç ilişkisi gösterdiğini, komorbidite göstermelerinin ise tesadüf olmadığına işaret etmektedir. Obezitenin major depresif bozukluk, tıknircasına yeme bozukluğu, şizofreni, bipolar bozukluk ve başka ruhsal bozuklukları olan olgularda kayda değer sıklıkta eş tanı göstermesi konusu üzerine birçok çalışma yapılmıştır [1].

Leptin; iştah azaltıcı, temel olarak adipositlerden üretilen bir hormondur. Periferik veya santral olarak leptin uygulanması, enerji harcanmasının artışı ve iştah azalmasıyla sonuçlanır. Yeme bozukluğu olan kadınlarda yapılmış bir çalışmada; vücut yağından veya vücut ağırlığından bağımsız olarak depresyonda tespit edilen düşük leptin düzeyi leptinin antidepresan etkileri olduğunu düşündüren hayvan literatürüyle de uyumludur. Bu çalışma ayrıca, düşük leptin seviyeleri ile yağ kütlesi veya kilodan bağımsız olarak artan anksiyete belirtileri arasında da bir ilişki olduğunu, obezlerde leptin direnci yüzünden, leptinin antidepresan etkilerinin kaybolduğunu göstermiştir [2-4].

Obezite ve depresyon arasındaki muhtemel patofizyolojik bağlantılardan birisi de triptofan metabolizması ve kronik immün aktivasyondur. Esasında obezite ve depresyon, ikisi de birbirinin gelişme riskini artıran iki modalitedir. Obezite sadece metabolik bir hastalık değil, aynı zamanda hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık tepkilerinin etkilendiği bir kronik inflamatuvar durumdur. İnterlökin-6, tümör nekroz faktör- α , interlökin-1 β gibi inflamatuvar markerlar obez hastalarda ve obez hayvan modellerinde serumda yüksektir. Proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi, triptofan (TRP) metabolizmasındaki majör bir enzim olan IDO'yu (indolamin 2,3-dioksijenaz) aktifleyerek, TRP'ı serotonin sentezinden alıp TRP katabolizmasına yönlendirir ve katabolitler üretilir. Bu TRYCAT'lerin (triptofan katabolit) değişik biyolojik ve nörodavranışsal etkileri vardır. Yapılan çalışmalar, bazı TRYCAT'lerin hayvan modellerinde anksiyojenik ve depresif davranış değişikliği yaptığını ortaya çıkardı. Triptofan seviyeleri, depresif hastalarda anlamlı şekilde düşer. Bu hastalarda depresyonun şiddeti, anksiyete, somatizasyon, intihar eğilimi, paranoya ile triptofan plazma seviyesi ters bir şekilde ilişkili olabilir. Obezite sadece periferik dokularda değil, santral dokularda da inflamasyona sebep olur. Bu santral inflamasyonun, obezitede gelişen nöropsikiyatrik semptomlarda önemli bir faktör olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Merkezi sinir sistemindeki (hipokampusta) IDO aktivasyonu ve sonucunda oluşan TRYCAT'ler, depresif ruh hali ve anksiyete gelişmesiyle bağlantılı olabilir [5].

Bu çalışmanın amacı; obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan çalışma 1 Temmuz 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Aile Hekimliği polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, vücut kitle indeksi (VKİ) 25 ve üzeri olan 88 hasta ile yapılmıştır. Çalışma için KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından 20.03.2019 tarihinde 2019/0016 sayılı karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya VKİ (vücut kitle indeksi) $<25 \text{ kg/m}^2$ olanlar, kontrole gelemecek olan hastalar, malignite öyküsü olanlar, son 3 ay içerisinde majör cerrahi operasyon geçiren hastalar, antidiyabetik ve antilipidemik ilaç kullananlar dahil edilmemiştir. Leptin ve triptofanın serum konsantrasyonu, sırasıyla ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ve LCMS (sıvı kromatografi-kütle spektrometresi) ile analiz edilmiştir. Çalışma verileri; Sosyodemografik Veri Toplama Formu, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. İstatistiksel sonuçlar SPSS 22.0 programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sosyodemografik veri formu

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini içeren 14 sorudan oluşan form yüz yüze görüşme tekniği ile yapıldı. Çalışmaya katılanların ağırlıkları standart baskül ile ölçüldü. Boyları ayakta ayakta çıkartılarak boy ölçer ile ölçüldü. Bel çevreleri mezura ile cm cinsinden ölçüldü.

Kan örnekleri (10 mL) damar ponksiyonu ile toplandı ve pıhtılaşmasından sonra serum 2500 rpm'de 20 dakika boyunca santrifüj edilerek elde edildi ve analize kadar -80°C 'de saklandı. Plazma leptin seviyeleri ELISA yöntemiyle (ELx800, Biotek, ABD) çalışıldı. İnsan leptin kiti üretici protokolüne göre kullanıldı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Çalışmamızda leptin kesme değeri 3.37 ng/mL olarak belirlendi.

Triptofan düzeyleri LC-MS (sıvı kromatografi-kütle spektrometresi) yöntemiyle (Inhouse, Shimadzu-8030, Japonya) çalışıldı. Kit kullanılmadı. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edildi. Çalışmamızda triptofan kesme değeri 55.32 $\mu\text{mol/L}$ olarak belirlendi.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Bu ölçek Beck ve ark. tarafından 1961'de geliştirilmiştir [6]. Ölçek hastanın depresif semptom seviyesini ve riskini belirlemek için kullanılan bir Likert tipi öz değerlendirme ölçeğidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1988 yılında Hisli tarafından yapılmıştır [7]. Ölçek 21 sorudan oluşmaktadır. En yüksek puan 63 ve en düşük puan 0'dır. Ölçekten alınan puanlara göre: 0-9 puan, normal; 10-16 puan, hafif depresyon; 17-29 puan, orta derecede depresyon; ve 30-63 puan, şiddetli depresyonu gösterir. On yedi puan kesme değeri olarak kabul edilir ve 17'nin üzerindeki

puanlar % 90 oranında depresyon ile ilişkilendirilmiştir [6].

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Bu ölçek Beck ve ark. 1988 yılında geliştirilmiş [8]. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve ark. tarafından 1998 yılında yapılmıştır [9]. Beck Anksiyete Ölçeği, toplam 21 maddeden oluşan Likert tipi bir ölçektir. Her madde için en düşük puan 0, en yüksek puan 3'tür. Ölçek, hastanın geçen hafta boyunca yaşadığı rahatsız edici sıkıntı düzeylerini belirler. Ölçeğin en yüksek puanı 63'dür. Yüksek puanlar kaygı düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçekten alınan puanlara göre: 8-15 puan, hafif kaygı; 16-25 puan, orta derecede kaygı; ve 26-63 puan, şiddetli kaygıyı işaret eder. Araştırmanın kesme değeri 16 olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS ver. 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmadan elde edilen verileri değerlendirmek için tanımlayıcı istatistik olarak frekans (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma, aralık değerleri (minimum-maksimum) kullanıldı. Elde edilen sosyo-demografik veri özellikleri için tanımlayıcı parametreler kullanıldı. Korelasyonları araştırmak için Pearson korelasyon analizinden faydalanıldı. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile yapıldı. Kategorik veri karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi square) testi kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel anlamlılığı için $p < 0.05$ olarak alındı. Tüm analizler % 95 güven aralığında yapılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmaya VKİ'i 25 ve üzerinde olan 18 yaş ve üzeri erişkin 88 birey alındı. Çalışmamıza alınan hastaların %61.4'ü kadın (n=54), %38.6'sı erkekti (n=34). Çalışmamıza alınan 88 hastanın yaş ortalaması 45.67 ± 13.69 yıl (min: 18 yıl, max: 74 yıl) olarak bulundu. Çalışmamıza alınan hastaların VKİ ortalaması 31.50 ± 4.52 kg/m² (min: 25.15 kg/m², max: 50.07 kg/m²) idi. Çalışmamıza alınan hastaların %52.2'si (n=46) ilköğretim mezunu, %18.2'si (n=16) lise mezunu, %29.6'sı (n=26) üniversite ve üzeri mezunuydu. Çalışmamıza alınan hastaların medeni durumları değerlendirildiğinde %81.9'u (n=72) evli, %10.2'si (n=9) bekar, %7.9'u (n=7) dul veya boşanmış idi. Çalışmamıza alınan hastaların %44.3'ü (n=39) ev hanımı idi. Çalışmamıza alınan hastaların %27.3'ünün (n=24) gelir düzeyi kötü, %27.3'ünün (n=24) gelir düzeyi iyi idi. Çalışmamıza alınan 88 hastanın leptin düzeyi ortalaması 4.91 ± 4.16 ng/mL (min: 2.38 ng/mL, max: 25.18 ng/mL), ortalanca değeri 3.37 ng/mL olarak bulundu. Hastaların %50'sinin (n=44) leptin düzeyi < 3.37 ng/mL, %50'sinin (n=44) leptin düzeyi ≥ 3.37 ng/mL ve üzerinde idi. Hastaların triptofan düzeyi ortalaması 57.72 ± 15.78 µmol/L (min: 25.46 µmol/L, max: 114.50 µmol/L), ortalanca değeri ise 55.3250 µmol/L idi. %48.9'unun (n=43) triptofan düzeyi

< 55.32 µmol/L, %51,1'inin (n=45) triptofan düzeyi ≥ 55.32 µmol/L ve üzeri idi. BDÖ gruplarına baktığımızda, hastaların %53.4'ü (n=47) normal, %26.1'i (n=23) hafif depresif, %16'sı (n=14) orta düzeyde depresif, %4.5'i (n=4) şiddetli düzeyde depresif idi. BDÖ 17 puan altı %79.5 (n=70), 17 puan ve üstü %20.5 (n=18) idi. BAÖ gruplarında ise %50'si (n=44) normal, %23.9'u (n=21) hafif düzeyde anksiyöz, %22.7'si (n=20) orta düzeyde anksiyöz, %3.4'ü (n=3) şiddetli düzeyde anksiyöz idi. BAÖ 16 puan altı %73.9 (n=55), 16 puan ve üstü %26.1 (n=23) idi (Tablo 1).

Hastaların leptin ve triptofan kan düzeyleri ile, VKİ, triptofan, BDÖ, BAÖ, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı, kilo, bel çevresi arasında yaptığımız korelasyon analizinde, triptofan düzeyi ile SKB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf korelasyon ($r=0.232$, $p=0.03$), triptofan düzeyi ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde

Tablo 1. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri (n=88).

Cinsiyet	Kadın, n (%)	54 (61.4)
	Erkek, n (%)	34 (38.6)
Yaş	Ort±SS, yıl	45.6±13.6
	Min-maks, yıl	18-74
	Ortanca, yıl	46
	<46 yaş, n (%)	44 (50)
	≥46 yaş, n (%)	44 (50)
VKİ	Ort±SS, kg/m ²	31.5±4.5
	Min-maks, kg/m ²	25.1-50
	Ortanca, kg/m ²	30
	Fazla kilolu, n (%)	38 (43.2)
	Obez, n (%)	50 (56.8)
Eğitim	İlköğretim, n (%)	46 (52.2)
	Lise, n (%)	16 (18.2)
	Üniversite, n (%)	26 (29.6)
Medeni durum	Evli olanlar, n (%)	72 (81.9)
	Evli olmayanlar, n (%)	16 (18.1)
Meslek	Ev hanımı, n (%)	39 (44.3)
	Emekli, n (%)	19 (21.6)
	Memur, n (%)	12 (13.6)
	Özel sektör, n (%)	12 (13.6)
	Esnaf ve SM, n (%)	6 (6.9)
Gelir durumu	Kötü, n (%)	24 (27.3)
	Orta, n (%)	40 (45.4)
	İyi, n (%)	24 (27.3)
Leptin	Ort±SS, ng/mL	4.9±4.1
	Min-maks, ng/mL	2.3-25.1
	Ortanca, ng/mL	3.3
	<3.37 ng/mL, n (%)	44 (50)
	≥3.37 ng/mL, n (%)	44 (50)
Triptofan	Ort±SS, µmol/L	57.7±15.7
	Min-maks, µmol/L	25.4-114.5
	Ortanca, µmol/L	55.3
	<55.32 µmol/L, n (%)	43 (48.9)
	≥55.32 µmol/L, n (%)	45 (51.1)
BDÖ	<17 puan, n (%)	70 (79.5)
	≥17 puan, n (%)	18 (20.5)
BAÖ	<16 puan, n (%)	55 (73.9)
	≥16 puan, n (%)	23 (26.1)

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma, Min-maks: Minimum-maksimum, SM: Serbest meslek, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği.

Tablo 2. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin korelasyon analizi.

	Leptin		Triptofan	
	r	p	r	p
VKİ	-0.042	0.695	0.125	0.248
Triptofan	-0.129	0.232	-	-
BDÖ	-0.106	0.325	0.017	0.876
BAÖ	-0.033	0.760	-0.001	0.995
SKB	0.074	0.496	0.232	0.03
DKB	0.019	0.858	0.174	0.105
Kilo	-0.040	0.709	0.238	0.025
Bel çevresi	-0.129	0.232	0.282	0.008

VKİ: Vücut kitle indeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı.

düşük güçte korelasyon ($r=0.238$, $p=0.025$), triptofan ile bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük güçte pozitif yönde korelasyon ($r=0.282$, $p=0.008$) bulundu. Yani triptofan kan düzeyi arttıkça, kilo, bel çevresi ve SKB'nın da arttığı tespit edilmiştir. Triptofan ile diğer parametreler arasında ve leptin ile tüm bu parametreler arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 2).

Hastaların triptofan düzeylerinin sosyo-demografik ve bazı diğer özelliklere göre değerlendirilmesi Tablo 3'te verilmiştir. Triptofan düzeyi 55,32 $\mu\text{mol/L}$ altında olan hastaların %69,8'i ($n=30$) kadındı. Triptofan düzeyi 55,32 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olan hastaların

%53,3'ü ($n=24$) kadın, %46,7'si ($n=21$) erkekti. Çalışmaya alınan triptofan düzeyi 55,32 $\mu\text{mol/L}$ 'ün altında olan hastaların %55,8'i ($n=24$) 46 yaşın altında idi. Gelir düzeylerine, eğitim durumlarına, medeni durumlarına, devamlı ilaç kullanımına göre triptofan düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3).

Sigara kullanma durumuna göre triptofan düzeyleri incelendiğinde, triptofan düzeyi 55,32 $\mu\text{mol/L}$ 'ün altında olan hastaların %14'ü ($n=6$) sigara kullanıyordu. Sigara kullanım durumlarına göre triptofan düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı saptanmıştır ($p=0.049<0.05$). Psikiyatrik tedavi alma durumu, VKİ, BDÖ ve BAÖ durumları triptofan düzeylerine göre karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 3).

Çalışmamıza katılan hastaların leptin düzeyleri ile sosyodemografik ve bazı diğer özelliklerinin karşılaştırılması, Tablo 4'te verilmiştir. Cinsiyete göre leptin düzeyleri değerlendirildiğinde, leptin düzeyi <3.37 ng/mL olan hastaların %61,4'ü ($n=27$) kadın, %38,6'sı ($n=17$) erkekti. Leptin düzeyi >3.37 ng/mL olan hastaların %61,4'ü ($n=27$) kadın, %38,6'sı ($n=17$) erkekti. Cinsiyet, yaş, gelir, medeni, eğitim, devamlı ilaç kullanımı, sigara kullanımı, psikiyatrik tedavi alma, VKİ, BAÖ ve BDÖ durumuna göre leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 3. Triptofan düzeylerinin sosyo-demografik ve diğer özelliklerle karşılaştırılması.

		Triptofan		p
		$<55.32 \mu\text{mol/L}$	$\geq 55.32 \mu\text{mol/L}$	
Cinsiyet	Kadın, n (%)	30 (69.8)	24 (53.3)	0.086
	Erkek, n (%)	13 (30.2)	21 (46.7)	
Yaş grupları	<46 yaş, n (%)	24 (55.8)	20 (44.4)	0.197
	≥ 46 yaş, n (%)	19 (44.2)	25 (55.6)	
Gelir	İyi, n (%)	13 (30.3)	11 (24.5)	0.638
	Orta, n (%)	17 (39.5)	23 (51.1)	
	Kötü, n (%)	13 (30.2)	11 (24.4)	
Eğitim durumu	İlköğretim, n (%)	23 (53.5)	23 (51.1)	0.775
	Lise, n (%)	6 (14.0)	10 (22.2)	
	Üniversite, n (%)	14 (32.6)	12 (26.7)	
Medeni durum	Evli olanlar, n (%)	38 (88.4)	34 (75.6)	0.099
	Evli olmayanlar, n (%)	5 (11.6)	11 (24.4)	
Devamlı ilaç kullanımı	Evet, n (%)	9 (20.9)	12 (26.7)	0.528
	Hayır, n (%)	34 (79.1)	33 (73.3)	
Sigara kullanımı	Evet, n (%)	6 (14.0)	16 (35.6)	0.049
	Hayır, n (%)	33 (76.7)	24 (53.3)	
	Bıraktım, n (%)	4 (9.3)	5 (11.1)	
Psikiyatrik tedavi	Alan, n (%)	4 (9.3)	11 (24.4)	0.059
	Almayan, n (%)	39 (90.7)	34 (75.6)	
VKİ	Fazla kilolu, n (%)	21 (48.8)	17 (37.8)	0.295
	Obez, n (%)	22 (51.2)	28 (62.2)	
BDÖ	<17 puan, n (%)	36 (83.7)	36 (80)	0.651
	≥ 17 puan, n (%)	7 (16.3)	9 (20)	
BAÖ	<16 puan, n (%)	36 (83.7)	31 (68.9)	0.103
	≥ 16 puan, n (%)	7 (16.3)	14 (31.1)	

VKİ: Vücut kitle indeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği.

Tablo 4. Leptin düzeylerinin sosyo-demografik ve diğer özellikler ile karşılaştırılması.

		Leptin		p
		<3.37 ng/mL	>3.37 ng/mL	
Cinsiyet	Kadın, n (%)	27 (61.4)	27 (61.4)	1
	Erkek, n (%)	17 (38.6)	17 (38.6)	
Yaş grupları	<46 yaş, n (%)	23 (52.3)	21 (47.7)	0.67
	≥46 yaş, n (%)	21 (47.7)	23 (52.3)	
Gelir	İyi, n (%)	12 (27.3)	12 (27.3)	0.587
	Orta, n (%)	22 (50)	18 (40.9)	
	Kötü, n (%)	10 (22.7)	14 (31.8)	
Eğitim durumu	İlköğretim, n (%)	23 (52.3)	23 (52.3)	0.438
	Lise, n (%)	10 (22.7)	6 (13.6)	
	Üniversite, n (%)	11 (25)	15 (34.1)	
Medeni durum	Evli olanlar, n (%)	37 (90.2)	35 (74.5)	0.172
	Evli olmayanlar, n (%)	4 (9.8)	12 (25.5)	
Devamlı ilaç kullanımı	Evet, n (%)	8 (18.2)	13 (29.5)	0.211
	Hayır, n (%)	36 (81.8)	31 (70.5)	
Sigara kullanımı	Evet, n (%)	9 (22)	13 (27.7)	0.799
	Hayır, n (%)	28 (68.3)	29 (61.7)	
	Bıraktım, n (%)	4 (9.8)	5 (10.6)	
Psikiyatrik tedavi	Alan, n (%)	8 (18.2)	7 (15.9)	0.777
	Almayan, n (%)	36 (81.8)	37 (84.1)	
VKİ	Fazla kilolu, n (%)	17 (38.6)	21 (47.7)	0.389
	Obez, n (%)	27 (61.4)	23 (52.3)	
BDÖ	<17 puan, n (%)	37 (84.1)	35 (79.5)	0.58
	≥17 puan, n (%)	7 (15.9)	9 (20.5)	
BAÖ	<16 puan, n (%)	31 (70.5)	36 (81.8)	0.211
	≥16 puan, n (%)	13 (16.3)	8 (18.2)	
Tryptofan	<55.32 µmol/L, n (%)	21 (48.9)	22 (50)	0.831
	≥55.32 µmol/L, n (%)	23 (51.1)	22 (50)	

VKİ: Vücut kitle indeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği.

TARTIŞMA

Obezite bugün, tüm dünyada sıklığı giderek artan, en güncel sağlık problemlerinden biridir. Obezite ile birlikte sık görülen depresyon, anksiyete durumları ile leptin ve triptofan düzeylerinin birbiri ile ilişkisini araştıran benzer bir çalışma literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışma bu anlamda yapılmış, bu komorbiditelerin hepsini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamıza katılan hastalarda, leptin düzeylerinde cinsiyet ve yaş gruplarına göre anlamlı farklılık saptanmadı. Barchetta ve arkadaşlarının 2018’de yaptıkları bir çalışmada; leptin ile yaş arasında ve leptin ile erkek cinsiyet arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [10]. Bazı çalışmalarda yaş ile birlikte leptin düzeylerinin azaldığı gösterilmişse de son zamanlarda yaşlanma ile serum leptin düzeylerinin arttığının gösterildiği ve bu görüşün çürütüldüğü çalışmalar da mevcuttur. Margetic ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada leptin düzeylerini kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [11]. Rosenbaum ve arkadaşları da erkeklere göre kadınlarda leptin seviyelerini yüksek olarak tespit etmişlerdir [12]. Çalışmamızda leptinin bu parametrelerle anlamsız bulunmasının nedeni, alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu çelişkili sonuçlar aynı zamanda bize, leptin ve yaş ile cinsiyet ilişkisi ile ilgili daha ileri çalışmalara da ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda leptin düzeyleri ile gelir durumu ve eğitim seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmaz iken, medeni durum ile leptin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir. Evli olmayanlarda evlilere göre leptin seviyesi daha yüksek saptanmıştır. Devamlı ilaç kullanımı, psikiyatrik tedavi almış olma/olmama durumu, sigara kullanım durumları ile leptin düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Farklı popülasyonlardaki daha önce yapılmış çalışmalar sigara içmenin daha düşük [13], değişmemiş [14] veya daha yüksek [15] leptin seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Kianoush ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, sigaraya bağlı metabolik ve tüm diğer değişkenlerde ırka bağlı varyasyonların olduğu tespit edilmiştir. Örneğin Afrikalı Amerikalılarda sigara içenlerde içmeyenlere göre leptin seviyeleri daha düşük bulunurken, beyazlarda her iki grupta leptin düzeyleri benzer bulunmuştur [16].

Yapılan analizlerde, leptin ile VKİ arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Monteleone ve arkadaşları 2004’te yayınladıkları bir review çalışmasında, leptin ile VKİ arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır [17]. Benzer şekilde, Becer ve arkadaşları, 2016’da yapılan çalışmalarında, obez olgularda, obez olmayanlara göre leptini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır [18]. Vücut yağı ve leptin düzeyleri arasındaki güçlü korelasyona rağmen, herhangi bir vücut yağı indeksinde leptin seviyelerinde büyük bir hetero-

jenite vardır [19]. Leptin seviyesinde temel faktör vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da diğer birçok faktör regülasyonda rol oynamaktadır. Prolaktin, insülin, glukokortikoidler, leptin üretimini uyarırken, somatostatatin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruziyet ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etkilidir [20]. Bizim çalışmamızda leptin ile VKİ arasında ilişki bulunmaması bu durumlarla açıklanabilir.

Çalışmamızda leptin ile triptofan düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Samad ve arkadaşları, obez bireylerde leptin ile triptofan arasında pozitif korelasyon saptamıştır [21]. Sato ve arkadaşları ise leptin ve triptofan plazma konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır [22]. Leptin ve triptofan ilişkisine dair literatürde oldukça az araştırma bulunmaktadır, açlık-tokluk dengesinde ve diğer başka patofizyolojilerdeki muhtemel rolleri düşünülürse, bu konu, daha ileri araştırma yapılmayı hak ediyor görünmektedir.

Çalışmamıza katılan hastalarda leptin düzeyi ile depresyon ve leptin düzeyi ile anksiyete arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bulgularımızla uyumlu şekilde, Kaufman ve arkadaşları da deprese ve deprese olmayan kadınlarda serum leptin seviyelerinde anlamlı fark bulamamıştır [23]. Lawson ve arkadaşları ise, kadınlarda düşük leptin düzeylerinin artmış depresyon belirtileri ile ve vücut ağırlığından bağımsız olarak artmış anksiyete belirtileri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [24]. Akut strese yanıt olarak düzeyleri arttığı için leptinin depresyon ve anksiyete gibi stresle ilişkili bozukluklarda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, depresyondaki leptin düzeylerine ilişkin epidemiyolojik veriler şimdiye kadar uyumsuzdur, çünkü bazı çalışmalar daha düşük olduğunu gösterirken, diğerleri muhtemelen yaş, cinsiyet, vücut yağlanması veya depresyon alt tipi gibi çeşitli faktörlerden etkilenen daha yüksek serum leptin konsantrasyonları bildirmektedir [25]. Her ne kadar leptinin antidepresif özelliklere sahip olduğu ileri sürülse dahi, depresyonu olan hastalarda leptin konsantrasyonları artmış olabilir ve bu da hiperleptinemi ve depresyon arasındaki belirgin tutarsızlığı açıklayabilen merkezi leptin direncini düşündürür [26].

Çalışmamıza katılan hastalarda, triptofan ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Erkeklerde triptofan kadınlara göre daha yüksek saptandı ($p=0.014$). Badawy ve arkadaşları da benzer şekilde, kadınlarda erkeklerle göre %15 daha düşük triptofan düzeyi saptamışlardır [27]. Ohashi ve arkadaşları da kadınlarda %17 daha düşük triptofan seviyesi bulmuşlardır [28]. Yapılan çalışmalar, depresif bozukluklarda plazma triptofan seviyelerinin düşük saptandığını göstermektedir [29,30]. Çalışmamızda kadınlarda depresyon yüzdesinin daha yüksek, erkeklerde daha düşük saptandığı göz önüne alınarak, kadınlardaki erkeklerle göre düşük bulunan triptofan düzeylerinin depresyonla ilişkisi olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, triptofan düzeyleri ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Sigara kullanan-

larda, kullanmayan ve bırakmış olanlara göre triptofan düzeyleri daha yüksek saptandı. Sajid ve arkadaşları, benzer şekilde, Naswar adında dumansız bir tütün ürünü kullananlarda triptofan ve kortizol seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Naswar da aynı sigara gibi bağımlılık yapan bir tütün ürünüdür [31]. Tütün kullanımında triptofan seviyelerinin artışı, triptofanın serotonin konsantrasyonunda artmaya sebep olması nedeniyle, tütün bağımlılığındaki muhtemel rolünü açıklayabilir.

Triptofan düzeyi ile psikiyatrik tedavi alıp/almama arasında da anlamlı ilişki saptandı. Psikiyatrik tedavi alma öyküsü bulunanlarda, almamış olanlara göre triptofan düzeyi yüksek bulundu. Ravikumar ve arkadaşları nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda triptofan seviyelerinde tüm metabolitleri (serotonin, 5-hidroksiindoleasetik asit, kinolinik asit, kynureninik asit, striknin ve nikotin) ile birlikte artış tespit etmişlerdir [32]. Bunun tersine, Barry ve arkadaşları, psikotik bozukluklarda triptofan bozunma indeksi olan kynurenin / triptofan oranını kontrollere kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır [33]. Dell'Osso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre TRP şantının stres hormonları ve proinflatuar sitokinler tarafından desteklenebileceğine dair kanıtlar, depresyonun artık hassas bireylerde nihayetinde 5-HT sistemini hedef alan farklı faktörler tarafından tetiklenebilen sistemik bir bozukluk olarak görülmesi gerektiği fikrini güçlü bir şekilde desteklemektedir [34]. Tüm bu verilerin ışığında triptofanın gelecekte, psikiyatrik bozukluklarda progresyonda, takip ve tedavide önemli bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Yapılan analizlerde, triptofan düzeyleri ile SKB (sistolik kan basıncı) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. İki değişken arasında düşük güçte pozitif korelasyon tespit edildi. Murr ve arkadaşlarının 1196 hastayla yaptıkları çalışmada, triptofan ile SKB arasında negatif korelasyon; VKİ ile SKB arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır [35]. Chen ve arkadaşları ise bulgularımızla uyumlu şekilde yüksek triptofan seviyeleri gösteren hastaların, aynı zamanda yüksek sistolik kan basıncına eğilimli olduğunu tespit etmişlerdir [36]. Söz konusu çalışmada Chen ve arkadaşları yüksek triptofan seviyesinin kan basıncı yanında ayrıca yüksek insülin direnci, yüksek trigliserid düzeyi gibi kötü metabolik parametrelerin ve gelecekteki ki muhtemel tip 2 diyabet hastalığının belirteci olduğunu bulmuşlardır. Triptofan seviyesi obezite, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı gibi kötü metabolik profil ile ilişkili hastalıklar için bir gösterge olabilir, bu konuda da ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda triptofan ile VKİ arasında anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen, triptofan ile kilo ve triptofan ile bel çevresi arasında düşük güçte pozitif korelasyon vardı. Samad ve arkadaşları VKİ ile triptofan arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulmuşlardır [21]. Xie ve arkadaşları ise sağlıklı kişilere göre obez bireylerde dolaşımdaki triptofan seviyesini yüksek bulmuşlardır [37]. Bu çelişkili verilere baktığımızda, triptofanın obezite ve

ilişkili komorbiditelerini nasıl etkilediği, ileride yapılacak çalışmaların konusu olacak gibi görünmektedir. Yapılan analiz sonucu triptofan ile depresyon ve anksiyete semptomları arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Birkaç çalışma, depresyonda plazma triptofanın anlamlı olarak düştüğünü gösterse de [29,30,38] diğer bazı çalışmalarda depresyonda anlamlı bir triptofan düşüşü gösterilmemiştir [39,40]. Depresyondaki düşük plazma triptofan seviyesi; serum albümini düşüşü ya da TDO aktivasyonuna ve yükselmiş serbest yağ asidi seviyelerine neden olan artmış glukokortikoid üretimi gibi diğer inflamasyonla ilgili süreçlerden de kaynaklanabilir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere mevcut verilerdeki çeşitli sonuçlar, bu durumla açıklanabilir.

Hastaların serum triptofan konsantrasyonu kilo, bel çevresi ve SKB ile pozitif korelasyon gösterdi. Erkeklerde triptofan düzeyi kadınlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Evli olmayanlarda, evli bireylere göre leptin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulundu. Sigara kullanan hastalarda da triptofan düzeyi kullanan ve bırakmış olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Psikiyatrik tedavi alma öyküsü bulunanlarda triptofan düzeyleri almamış olanlara göre yüksek saptandı. Sigara ile triptofan ve psikiyatrik tedavi ile triptofan ilişkilerini araştıran kontrollü ve daha geniş katılımlı çalışmalar, bu etkileşimin detaylarını açığa çıkarabilir.

KAYNAKLAR

1. Derneği TEvM. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 8. Baskı: Nisan 2019.
2. Özdel O, Sözeri-Varma G, Fenkçi S, et al. Obez kadınlarda psikiyatrik tanı sıklığı. Klinik Psikiyatri 2011;14(4):210-7.
3. Restivo MR, McKinnon MC, Frey BN, Hall GB, Taylor VH. Effect of obesity on cognition in adults with and without a mood disorder: study design and methods. BMJ Open 2016;6(2):e009347.
4. Lawson EA, Miller KK, Blum JI, et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. Clinical Endocrinology 2012;76(4):520-5.
5. Chaves Filho AJM, Lima CNC, Vasconcelos SMM, de Lucena DF, Maes M, Macedo D. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry 2018;80:234-49.
6. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry 1961;4:561-71.
7. Hisli NJP. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. A reliability and validity study of beck depression inventory in a university student sample. J Psychol 1989;7:3-13.
8. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1988;56(6):893-7.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Daha büyük bir örneklem grubunda benzer çalışmanın tekrarlanarak yapılması daha farklı sonuçlar elde edebilir. Literatürde sunulan çalışma ile benzer bir çalışmaya rastlanılmaması tartışmada elde edilen bulguların ele alınmasını zorlaştırmıştır. Bu konuda daha geniş örneklem gruplarında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezite, üzerinde çalışmalar yapıldıkça her geçen gün yeni modaliteler ile ilişkisi ortaya çıkan, birçok komorbiditeye zemin hazırlayan, ekonomide sağlık yükünü ciddi şekilde artıran bir patolojidir. Tedavisinde günümüzde birçok seçenek olsa dahi, obezitenin patogenezinin daha anlaşılır olabilmesi ve obezitenin önlenmesi için obezite ile serum leptin ve triptofan konsantrasyonlarının daha geniş örneklem grubunda değerlendirildiği prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde bu konuda yapılmış benzer bir çalışmaya rastlanmamış olup serum triptofan düzeyi ile kilo, bel çevresi ve SKB arasında bulunan anlamlı ilişkiler, obez hastaların yönetiminde, takibinde ve tedavisinde yol gösterici olabilir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

9. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen HJJCP. The beck anxiety inventory: psychometric properties. J of Cognitive Psychotherapy 1998;12(2):163-72.
10. Barchetta I, Ciccarelli G, Cimini F, et al. Association between systemic leptin and neurotensin concentration in adult individuals with and without type 2 diabetes mellitus. Journal of Endocrinological Investigation 2018;41(10):1159-63.
11. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity 2002;26(11):1407-33.
12. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996;81(9):3424-7.
13. Jaleel A, Jaleel F, Majeed R, Alam EJWASJ. Leptin and blood lipid levels in smokers and ex smokers. World Applied Sciences Journal 2007;2(4):348-52.
14. Togo M, Hashimoto Y, Futamura A, et al. Relationship between the serum level of leptin and life-style habits in Japanese men. Hormone Research in Paediatrics 2000;54(4):169-73.
15. Eliasson B, Smith UJ. Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. European Journal of Clinical Investigation 1999;29(2):145-52.
16. Kianoush S, DeFilippis AP, Rodriguez CJ, et al. Race/ethnicity-specific associations between smoking, serum leptin, and abdominal fat: the multi-ethnic study of atherosclerosis. ethnicity & disease 2018;28(4):531-8.

17. Monteleone P, DiLieto A, Castaldo E, Maj M. Leptin functioning in eating disorders. *CNS Spectrums* 2004;9(7):523-9.
18. Becer E, Kızılkant M, Tınazlı M, Serakıncı N. Association between leptin G-2548A gene polymorphism, plasma leptin levels and lipid profiles in Turkish Cypriot obese subjects. *Turkish Journal of Biochemistry* 2016;41(1):1-7.
19. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitamins & Hormones*. 54: Elsevier 1998. p. 1-30.
20. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil H. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniv. Tıp Fak. Derg* 2004;30(2):113-8.
21. Samad N. Serum levels of leptin, zinc and tryptophan with obesity: A case-control study. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017;30(5):1691-6.
22. Sato T, Laviano A, Meguid M, Chen C, Rossi-Fanelli F, Hatakeyama K. Involvement of plasma leptin, insulin and free tryptophan in cytokine-induced anorexia. *Clinical Nutrition* 2003;22(2):139-46.
23. Kauffman RP, Castracane VD, White DL, Baldock SD, Owens RJGe. Impact of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram on insulin sensitivity, leptin and basal cortisol secretion in depressed and non-depressed euglycemic women of reproductive age. *Gynecological Endocrinology* 2005;21(3):129-37.
24. Lawson EA, Miller KK, Blum JJ, et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clinical Endocrinology* 2012;76(4):520-5.
25. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current Opinion in Pharmacology* 2007;7(6):648-52.
26. Stieg MR, Sievers C, Farr O, Stalla GK, Mantzoros CS. Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:47-57.
27. Badawy AA, Dougherty DM. Assessment of the human kynurenine pathway: comparisons and clinical implications of ethnic and gender differences in plasma tryptophan, kynurenine metabolites, and enzyme expressions at baseline and after acute tryptophan loading and depletion. *International Journal of Tryptophan Research : IJTR* 2016;9:31-49.
28. Ohashi H, Lizuka H, Yoshihara S, et al. Determination of l-tryptophan and l-kynurenine in human serum by using LC-MS after derivatization with (R)-DBD-PyNCS. *International Journal of Tryptophan Research* 2013;6:11459.
29. DeMyer MK, Shea PA, Hendrie HC, Yoshimura NN. Plasma tryptophan and five other amino acids in depressed and normal subjects. *Archives of General Psychiatry* 1981;38(6):642-6.
30. Joseph MS, Brewerton TD, Reus VI, Stebbins GT. Plasma L-tryptophan/neutral amino acid ratio and dexamethasone suppression in depression. *Psychiatry Research* 1984;11(3):185-92.
31. Sajid F, Bano S. Increased HPA axis activity and serum tryptophan in naswar (dipping tobacco) Users: A Case-Control Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2017;42(3):169-78.
32. Ravikumar A, Deepadevi KV, Arun P, Manojkumar V, Kurup PA. Tryptophan and tyrosine catabolic pattern in neuropsychiatric disorders. *Neurology India* 2000;48(3):231-8.
33. Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 2009;23(3):287-94.
34. Dell'Oso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, serotonin and tryptophan. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(8):949-954.
35. Murr C, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, März W, Fuchs D. Low serum tryptophan predicts higher mortality in cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation* 2015;45(3):247-54.
36. Chen T, Zheng X, Ma X, et al. Tryptophan predicts the risk for future type 2 diabetes. *PloS one* 2016;11(9):e0162192.
37. Xie G, Ma X, Zhao A, et al. The metabolite profiles of the obese population are gender-dependent. *Journal of Proteome Research* 2014;13(9):4062-73.
38. Möller SE. Tryptophan to competing amino acids ratio in depressive disorder: relation to efficacy of antidepressive treatments. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1985;325:3-31.
39. Möller SE, Kirk L, Honoré P. Free and total plasma tryptophan in endogenous depression. *Journal of Affective Disorders* 1979;1(1):69-76.
40. Niskanen P, Huttunen M, Tamminen T, Jääskeläinen J. The daily rhythm of plasma tryptophan and tyrosine in depression. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science* 1976;128:67-73.