T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

OBEZ HASTALARDA SERUM LEPTİN VE TRİPTOFAN DÜZEYLERİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ VAR MI?

Dr. Zeynep VELİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

OBEZ HASTALARDA SERUM LEPTİN VE TRİPTOFAN DÜZEYLERİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ VAR MI?

Dr. Zeynep VELİOĞLU

İkinci Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Duygu İlke YILDIRIM

Birinci Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/ 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve deneyimini bizlerden esirgemeyen tez danışmanım, hastanemiz başhekimi ve Aile Hekimliği Kliniği Eğitim Sorumlusu Genel Cerrahi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde ve tez yazımı aşamasında bıkmadan usanmadan her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, çok değerli ikinci tez danışmanım Sayın Uzm. Dr. Duygu İlke YILDIRIM'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Uzm. Dr. İbrahim SOLAK ve Sayın Uzm. Dr. Selma PEKGÖR'e,

Uzmanlık sürecimde bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ruhuşen KUTLU'ya, Sayın Prof. Dr. Nazan KARAOĞLU'na, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Fatma Gökşin CİHAN'a,

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli aile hekimliği asistan arkadaşlarıma, rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli bölüm hocaları ve asistan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecinde hep yanımda olan, varlığı ile hayatımı güzelleştiren çok değerli eşim Uzm. Dr. Usame Velioğlu'na,

Beni bugünlere getiren, her sıkıntımda, her mutluluğumda varlıklarını hissettiğim, her zaman sevgiyle, sabırla, anlayışla yanımda olan canım aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Velioğlu

Konya, 2020

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. OBEZİTE 3
2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması 3
2.1.2. Epidemiyoloji 5
2.1.3. Etyopatogenez 6
2.1.4. Obeziteye Yaklaşım 13
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları ve İlişkili Hastalıklar 15
2.2. DEPRESYON VE ANKSİYETE 21
2.2.1. Tanımlama ve Patogenez 21
2.3. LEPTİN VE TRİPTOFAN 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TİPİ 35
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 35
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri: 35
3.2.2. Dışlama Kriterleri: 35
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI 36
3.3.1. Sosyodemografik Veri Anketi 36
3.3.2. Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği 37
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 58
6. SONUÇ 63
7. KAYNAKLAR 64
8. ÖZGEÇMİŞ 73
9. EKLER 74
EK-1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU: 74
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU 76
EK-3: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ 79
EK-3: BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ 80

EK-4: ETİK KURUL ONAYI 81

KISALTMALAR

AHR: Aril Hidrokarbon Reseptörü

TRP: Triptofan

KYN: Kynurenine

3-HK: 3-Hidroksikynurenine

KYNA: Kynurenik Asit

TRYCAT: Triptofan Katabolitleri

QUIN: Quinolik Asit

IDO: Indolamin 2,3-Dioksijenaz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

HL: Hiperlipidemi

VKİ: Vücut-Kitle İndeksi

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

LEPR: Leptin Reseptörleri

TDO: Triptofan 2,3-Dioksijenaz

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların Sosyo-demografik ve Klinik Özellikleri *(n=88)* ……....40
Tablo 2: Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Korelasyon Analizi ……..41
Tablo 3: Hastaların Triptofan Düzeylerinin Sosyo-demografik ve Bazı Diğer Özelliklere Göre Karşılaştırılması……...44
Tablo 4: Hastaların Leptin Düzeylerinin Sosyo-demografik ve Bazı Diğer Özelliklere Göre Karşılaştırılması……...47
Tablo 5: Hastaların Cinsiyete Göre Sosyo-demografik ve Diğer Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması *(n=88)*……50
Tablo 6: Hastaların Vücut Kitle İndekslerine Göre Leptin ile Triptofan Düzeylerinin ve Depresyon ile Anksiyete Durumlarının Karşılaştırılması…….52
Tablo 7: Triptofan Düzeyleri……54
Tablo 8: Leptin Düzeyleri…….57

ÖZET

OBEZ HASTALARDA SERUM LEPTİN VE TRİPTOFAN DÜZEYLERİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ VAR MI?

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. Obezitedeki bu 4 değişkenin birbiriyle ilişkisi olduğu hipotezinden hareketle, bu çalışmanın amacı obez ve fazla kilolu hasta gruplarında görülen depresyon ve anksiyetenin, bu hastalarda serum leptin ve triptofan düzeyleriyle ilişkisi olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 01.07.2019-31.12.2019 arasında SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi 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 dahil edilen tüm hastalara sosyodemografik veri formu, Beck Depresyon ölçeği ve Beck Anksiyete ölçeği doldurtuldu. Hastaların serum leptin ve triptofan düzeyleri ile bu veri toplama formu ve uygulanan ölçekler birlikte değerlendirildi.

Bulgular: 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 (min:18, max:74) yıl olarak bulundu. Hastaların %43.2'sinin (n=38) VKİ'si 25-29.9 arasında(fazla kilolu), %56.8'inin (n=50) 30 kg/m^2 ve üstü (obez) idi. Obez hastaların %19.1'inde orta, %4.3'ünde şiddetli depresif semptomlar ve %30'unda orta, %2.1'inde şiddetli anksiyete semptomları tespit edildi. VKİ ile leptin ve VKİ ile triptofan düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Triptofan ile kilo, bel çevresi ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu. Sigara kullananlarda ve psikiyatrik tedavi alma öyküsü olanlarda da triptofan anlamlı derecede yüksekti. Leptin ile Beck Depresyon ölçeği ve Beck Anksiyete ölçeği puanları arasında ve triptofan ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçeği puanları arasında anlamlılık saptanmadı. Erkeklerde triptofan düzeyleri kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, fazla kilolu ve obez hastalarda depresyon ve anksiyete ile leptin ve triptofan arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanmadı. 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.

Obezitenin tedavisinde günümüzde birçok seçenek olsa da, obezitenin patogenezinin daha anlaşılır olabilmesi ve obezitenin önlenebilmesi için obezite ile serum leptin ve triptofan konsantrasyonlarının daha geniş örneklem grubunda değerlendirildiği prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. 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 faydalı olabilir.

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

ABSTRACT

IS THERE ANY RELATİONSHİP BETWEEN SERUM LEPTİN AND TRYPTOPHAN LEVELS AND DEPRESSİON AND ANXİETY İN OBESE PATİENTS?

Objective: Depression and anxiety are common conditions in obese patients. As is known, leptin plays a role in obesity, the role of tryptophan in obesity has been investigated frequently in current studies. Based on the hypothesis that these 4 variables in obesity are related to each other, the aim of this study is to evaluate whether depression and anxiety seen in obese and overweight patient groups are related to serum leptin and tryptophan levels in these patients.

Materials and 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 of SBU Konya Training and Research Hospital between 01.07.2019 and 31.12.2019, were examined. Sociodemographic data form, Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory were completed by all patients included in the study. Serum leptin and tryptophan levels of the patients were evaluated together with this data collection form and applied scales.

Results: 61.4% of the patients included in our study were female (n = 54) and 38.6% were male (n = 34). The mean age of 88 patients included in our study was found to be 45.67 ± 13.69 (min: 18, max: 74) years. The BMI of 43.2% (n = 38) of the patients was between 25-29.9 (overweight), 56.8% (n = 50) of them were 30 kg / m2 and above (obese). In the obese patients, 19.1% had moderate, 4.3% had severe depressive symptoms, 30% had moderate and 2.1% had severe anxiety symptoms. 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. Tryptophan was also significantly higher in smokers and those with a history of psychiatric treatment. There was no significant difference between Leptin and Beck Depression Scale and Beck Anxiety Scale scores and

between tryptophan and Beck Depression and Beck Anxiety Scale scores. Tryptophan levels in men were found to be significantly higher than in women.

Conclusion: In conclusion, no significant relationship was found between depression and anxiety and leptin and tryptophan in overweight and obese patients. 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.

Although there are many options in the treatment of obesity today, new prospective studies are needed to evaluate obesity and serum leptin and tryptophan concentrations in a larger sample group in order to understand the pathogenesis of obesity and to prevent obesity. There is no similar study on this subject in the literature, and 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

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, yetişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda prevalansı artmakta olan kronik bir hastalıktır ve şu an küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. Obezite, mortalitede önemli bir artışla birlikte, metabolik ve kardiyovasküler hastalık, kanser, fiziksel kısıtlanmalar, akıl ve ruh sağlığı hastalıkları ve sosyal izolasyon da dahil olmak üzere birçok bozukluk riski ile ilişkilidir. Türkiye'de obezitenin prevalansı, yetişkinlerde %30 gibi yüksek bir değerin üstüne çıkmıştır. Kadınlarda obezite daha sık olmasına rağmen, erkeklerde de son zamanlarda hızlı bir artış görülmektedir. Yapılan çalışmalar, obezite ve ruhsal bozuklukların neden-sonuç ilişkisi gösterdiğini, komorbidite göstermelerinin ise tesadüf olmadığına işaret etmektedir. Obezitenin major depresif bozukluk, tıkınırcasına yeme bozukluğu, şizofreni, bipolar bozukluk ve başka ruhsal bozuklukları olan olgularda kayda değer sıklıkta eş tanı göstermesi konusu üzerine birçok çalışma yapılmıştır (1).

Kadınlarda obezite ile en yüksek komorbidite gösteren ruhsal bozuklukların depresyon ve anksiyete bozuklukları olduğu tespit edilmiştir (2). Depresyon yürütücü fonksiyonları da kapsayan bilişsel işlevlerde hasarlanmanın eşlik edebildiği psikiyatrik bir bozukluktur. Depresif bozukluğu olan ve olmayan yetişkinlerde obezitenin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi araştırıldığında, depresif kişilerde bellek, bilişsel esneklik ve işlem hızı alanlarında anlamlı düzeyde kayıplar tespit edilmiştir (3).

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 kadın olgularla yapılmış bir çalışmanın, vücut yağından veya ağırlıktan bağımsız olarak depresyonda tespit ettiği düşük leptin düzeyi ve leptin-depresyon anksiyete semptomları arasındaki ters ilişki bulguları, leptinin antidepresan etkileri olduğunu düşündüren hayvan literatürüyle uyumludur. Bu çalışma ayrıca, düşük leptin seviyeleri ile yağ kütlesi veya kilodan bağımsız olarak artan anksiyete belirtileri arasında bir ilişki olduğunu, obezlerde leptin direnci yüzünden, leptinin antidepresan etkilerinin kaybolduğunu göstermiştir (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 inflamatuar durumdur. IL-6, TNF alfa, IL-1beta gibi inflamatuar markerlar obez hastalarda ve obez hayvan modellerinde serumda yüksektir. Proinflamatuar sitokinlerin artmış üretimi, triptofan (TRP) metabolizmasındaki majör bir enzim olan IDO'yu aktifleyerek, TRP'ı serotonin sentezinden alıp TRP katabolizmasına yönlendirir ve KYN, 3-HK, KYNA, ksantürenik asit gibi katabolitler üretilir. Bu TRYCAT'lerin değişik biyolojik ve nörodavranışsal etkileri vardır. Örneğin 3-HK ve QUIN'in nörotoksik, sitotoksik, eksitotoksik, pro-oksidatif etki gibi zararlı etkileri vardır. Yapılan çalışmalar, bazı TRYCATlerin hayvan modellerde 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 periferal dokularda değil, santral inflamasyona da sebep olur. Bu santral inflamasyonun, obezitede gelişen nöropsikiyatrik semptomlarda önemli bir faktör olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. MSS'deki(hipokampuste) IDO aktivasyonu ve sonucunda oluşan TRYCATler, depresif ruh hali ve anksiyete gelişmesiyle bağlantılı olabilir (5).

Bu çalışmada amacımız, obez ve obez olmayan hastalarda leptin ve triptofan (TRP) serum düzeylerinin anksiyete ve depresyon ile ilişkisini değerlendirmek, obezite ile depresyon ve anksiyetenin muhtemel iki yönlü ilişkisini incelemek, obez ve obez olmayan hastalarda leptin ve triptofan düzeylerini karşılaştırmak, obez hastaların depresyon ve anksiyete komorbiditelerinin leptin ve triptofan düzeyleri kullanılarak teşhis edilip edilemeyeceği konusuna ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite birden çok faktöre bağlı olan, karmaşık bir hastalıktır. Engellenebilir ölümlerin sigaradan sonra ki ikinci nedenidir. Öncelikle tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözefageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi olumsuz sağlık sonuçları, sağlık ekonomisini de olumsuz etkilemektedir.

DSÖ, 21. Yüzyılın en önemli sağlık probleminin obezite olacağını iddia etmiştir. (1998) Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu'na göre dünyada 18 yaş ve üzeri nüfusta, obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına kadar erkeklerde üç kat, kadınlarda ise iki kat artmıştır. Türkiye'de de obezite, hem yetişkin hem çocukta sürekli artan bir profil çizmektedir.

Obezite, normalden fazla enerji girişinin sonucu olarak vücutta fazla yağın birikimi ile ortaya çıkar. Vücut yağ yüzdesini belirlemenin zorluğundan dolayı obezite, aşırı kilo olarak tanımlandırılmaktadır. Obezite evrelemesi vücut kitle indeksi (VKİ) ("VKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m2)") ile yapılır (1). Kafkas, İspanyol ve siyah bireyler için Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilen VKİ için önerilen sınıflandırmalar şu şekildedir (6) ;

- Düşük ağırlık : $< 18,5$ kg/m^2
- Normal ağırlık : $\geq 18,5 - 24,9$ kg/m^2
- Aşırı kilolu : $\geq 25,0 - 29,9$ kg/m^2
- Obezite : ≥ 30 kg / m2

• Sınıf I - 30,0 - 34,9 kg/m^2

- Sınıf II - 35,0 - 39,9 kg/m^2
- Sınıf III - ≥40 kg/m^2 (ağır, aşırı veya morbid obezite olarak da adlandırılır)

Obezite nitelikleri bakımından birkaç farklı şekilde tasnif edilebilir (7).

Bunlar:

A) Yağ dokusunun anatomik özelliklerine göre;

1. Hiperselüler obezite: Adipozit sayısının artışıdır ve genellikle çocukluk çağında başlar.

2. Hipertrofik obezite: Adipozitlerin hacmi artışı, erişkin dönemde ve gebelikte görülen obezite tipidir.

B) Yağ dokusunun dağılım özelliklerine göre;

1. Jeneralize obezite: Yağ dokusunun tüm vücutta yaygın dağılımı vardır.

2. Android tip obezite: Erkek tipi yağ birikimidir. Gövdede, bel ve karında yağ dokusunun artmasıdır.

3. Jinoid tip obezite: Kadın tipi yağ birikimidir. Kalça ve basenlerde yağ dokusunun belirgin olmasıdır.

4. Visseral tip obezite: İç organlarda yağ dokusunun birikimidir.

C) Obezitenin başlama yaşına göre;

1. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

2. Erişkin dönemde başlayan obezite

D) Etyolojiye göre;

1. Primer Obezite (Eksojen veya Basit Obezite)

2. Sekonder Obezite (Metabolik ve hormonal bozukluklara bağlı)

i. Endokrin nedenler

ii. İlaçlar

3. Genetik sendromlar ile beraber olan obezite

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında, 1980-2013 yılları arasında aşırı kilolu veya obez olma yaygınlığı yetişkinler için% 27,5 ve çocuklar için% 47,1 artmış, aşırı kilolu veya obez olarak kabul edilen kişi sayısı ise toplam 2.1 milyar bulunmuştur. Bu artışlar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür. Bununla birlikte, her yaştaki aşırı kilo ve obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde, kadınlara göre daha fazla erkek fazla kilolu veya obez olarak bulundu; gelişmekte olan ülkelerde tersi görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde, obezite oranları 20 yaşından küçük erkekler için %12,4, 20 yaş ve üstü erkekler için %31,7; 20 yaşından küçük kızlar için %13,4 ve 20 yaş ve üstü kadınlar için % 33,9'dur (8).

Türkiye'de de sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması ve yemek alışkanlıklarının değişim göstermesi sonucunda obezite sıklığı tırmanarak yükselmektedir. Yetişkinlerde obezite prevalansı, %30'luk kritik yüksek oranı aşmıştır. Obezite sıklığı kadınlarda daha belirgin olmakla birlikte, son yıllarda erkeklerde de hızlı artış tespit edilmektedir. Türkiye'de obezite prevalansının, 1997-98 yıllarında 540 merkezde yapılan, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması'nda, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu bildirilmiştir. Yaklaşık 24 bin kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında obezite prevalansı %25 (kadın %36, erkek %21,5) olarak saptanmıştır. TEKHARF çalışmasında ise 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21,1 olduğu; 2003 yılında kadınlarda %44,2 ve erkeklerde %25,2'ye ulaştığı bildirilmiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel (Trabzon, Afyonkarahisar, Bursa, Tokat, Adana, Sivas vb) çalışmalarda da Türkiye'de obezite prevalansının çok hızlı şekilde yükseldiği görülmüştür (1).

2010 yılında aynı bölgelerde yapılan TURDEP-II çalışmasında ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçları, TURDEP-I populasyonuna göre standardize edildiğinde, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkinlerde obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. Yaşa göre baktığımızda ise 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30'u aşmakta, ileri yaşlara doğru düşüş göstermektedir. TURDEP-I ve TURDEP-II arasındaki 12 yılda populasyonda normal BKİ değerlerine sahip bireylerin oranı %41'den %26'ya düşmüş, fazla kilolu̇ların oranı değişmemiş, morbid obezite sıklığı ise %1'den %3,1'e artmıştır.

Saha çalışması 2010'da bitirilen 'Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)'nda da TURDEP-II çalışmasına benzer verilere ulaşılmıştır. Çalışmada 18 yaş üstü kişilerde obezite prevalansı %30,3 (kadın %41, erkek %20,5), morbid obezite sıklığı %2,9 (kadın %5,3, erkek %0,7) bulunmuştur.

Bel çevresi veya bel/kalça oranının artmış olduğu obezite tipi, santral (visseral=abdominal) obezite olarak adlandırılır. Santral obezite, kardiyovasküler sağlık açısından önemli bir risk faktörüdür ve bel çevresinin bu riski daha iyi temsil ettiği fikri kabul görmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), santral obezitede populasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının belirlenmesini tavsiye etmiştir. Buna göre, TURDEP-II'de en iyi bel çevresi kesim noktasının kadınlarda 90,5 cm, erkeklerde ise 95,5 cm olduğu tespit edilmiştir.

Çocuk ve adolesanların durumuna baktığımızda ise, ülkemizde özellikle son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığını göstermektedir. Türkiye'de örneğin 7-8 yaş grubundaki her 4 çocuktan biri fazla kilolu ya da obezdir (1).

2.1.3. Etyopatogenez

Obezite, risk altında olan bir genetik profil ile fiziksel hareketsizlik, aşırı kalori alımı, intrauterin ortam, ilaçlar, sosyoekonomik durum ve muhtemelen yetersiz uyku, endokrin yıkıcılar ve gastrointestinal mikrobiyom gibi çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimlerden kaynaklanır (9).

Etyopatogenezde enerji dengesinin harcamadan daha fazla enerji alımı yönüne kayması mevcuttur. İnsanlarda genellikle kilo sabit kalır çünkü enerji homeostazisi alım ve harcamayı dengede tutar. Vücutta en önemli merkezlerinden biri hipotalamus olan bu homeostazide aslında amaç, kilo kaybından vücudu korumaktır. Hipotalamusta açlık hormonlarının tokluk hormonlarından çok daha belirgin potens gösterdiği görülmüştür. Hayat boyu açlık hormonlarının bu baskınlığı devam eder. Enerji homeostazisindeki diğer etkin organlar göz, burun, dil, gastrointestinal sistem, endokrin bezler, kas ve yağ dokusu ve beynin diğer bölgeleridir. Bu organların her birindeki kalıtsal veya akkiz bozukluk obezite ile sonuçlanır. Değişen güncel yaşam tarzı da obezite etyolojisinde bir sebep olabilmektedir (10).

Obezitenin genetik boyutuyla ilgili yapılmış çalışmalar vardır. İkizler, evlat edinilenler ve ailelerde yapılan çalışmalar obezitesi olan insanlarda genetik faktörlerin varlığını göstermektedir. İkiz çalışmalarından elde edilen verilere göre obezitenin kalıtsallığı yüksektir, birlikte değil de ayrı büyütülen ikizlerde çok hafif bir farkla bu yükseklik aynıdır. Benzer şekilde, evlat edinilenlerde, VKİ evlat edinen ebeveynlerden ziyade biyolojik ebeveynlerininki ile ilişkilidir (11, 12).

Obezite kalıtsal bir özelliktir, ancak yaygın obezite formlarına katkıda bulunan genlerin tanımlanması bir hayli zor olmuştur. Yaklaşık 340.000 kişiyi kapsayan, genom çapında ilişki çalışmalarının (GWAS; n = 82) ve Metaboçip çalışmalarının (n = 43) birleşik meta-analizi, VKİ ile ilişkili 97 lokus tespit etmiştir (13). Bu lokuslar VKİ varyasyonunun yaklaşık yüzde 2,7'sini oluşturuyordu ve yazarlar ortak genetik varyasyonun, VKİ varyasyonunun yüzde 21'inden sorumlu olabileceğini tahmin ettiler. Ayrıca, 49 genetik lokus bel-kalça oranları ile ilişkilendirilmiştir ve bu sıklıkla yağ dokusunda eksprese edilen genler cinsel dimorfizm de gösterir (14).

Çevresel faktörlerin genetiğin VKİ'ye olan etkilerini modifiye ettiği görülmektedir. 50 yaş ve üzerindeki (1900 ve 1958 arasında doğan) 8788 yetişkinin gözlemsel bir çalışmasında, VKİ ve polijenik risk skoru (29 tek nükleotid polimorfizminin allellerinin ağırlıklı toplamı) arasındaki ilişkinin büyüklüğü, daha yeni doğum gruplarında, daha eski doğum gruplarına kıyasla daha yüksekti (15). Aradaki farkın "obezojenik" ortama maruz kalmayla ilişkili olduğu düşünülüyordu. Bu "obezojenik" ortam; artan gıda alımı ve yüksek şekerle tatlandırımış içecek alımı ve fiziksel aktivitede azalma dahil olmak üzere 1970' lerin sonlarında gelişen yaşam tarzı değişikliklerini içeriyor. Daha yakın yaştaki kohortlar yaşamın

erken dönemlerinden itibaren bu ortama maruz kalırken, erken doğum kohortları yaşamın sonlarına kadar maruz kalmamıştır.

GWAS tarafından tanımlanan genler arasında, kromozom 16 üzerindeki FTO geni (yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili) obezite ile en güçlü genetik ilişkiye sahiptir. Bu gendeki bir varyant, VKİ üzerinde bir etki yoluyla tip 2 diyabete yatkınlık oluşturur. Ek olarak, iki çalışma bu varyantın genel populasyonda obezite riskini de etkilediğini göstermektedir. 13 Avrupa kohortundaki yetişkinlerin yüzde 16'sı risk aleli için homozigot olup, risk aleli olmayanlardan ortalama 3 kg daha ağırdır (16). Her iki çalışmada da, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülen kalıtsal risk genotipi ile obezite riskinde yaklaşık 1,5 kat artış bulundu.

FTO varyantları ve obezite arasındaki ilişkinin mekanizmaları belirsizdir. Bununla birlikte, FTO' da adipositlerin işlevini enerji kullanımından (bej yağ) enerji depolamasına (beyaz yağ) ve mitokondriyal termojenezde beş kat azalmaya neden olan kodlayıcı olmayan bir nedensel varyant belirlenmiştir (17). Genetik olarak tasarlanma ürünü farelerde varyantın etkisi bloke edildiğinde, yüksek yağlı bir diyet yemesine rağmen termojenez arttı ve kilo artışı gerçekleşmedi. İnsan adipositlerinde de varyant genin etkisini engellemek de enerji kullanımını arttırdı. Bu gözlemin potansiyel yeni anti-obezite ilaçları için önemli etkileri vardır.

Obezite ile ilişkili tek gen defektleri ise şunlardır;

-Prader-Willi sendromu

Prader-Willi sendromu, kromozom 15'in uzun kolunun (q11-13) genetik anormalliklerinden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastaların çoğunda bu bölgede baba DNA'sının silinmesi vardır; geri kalanların çoğunda anneden gelen iki kopya kromozom 15 vardır (uniparental disomi) (18). Etkilenen bebeklerin kas tonusu zayıftır ve doğumda yetersiz gelişmiş ve zayıf haldedir. Daha sonra, iştahları oburlaşır ve obez hale gelir, davranış problemleri (sinirlilik, öfke nöbetleri), gecikmiş gelişim, kısa boy ve daha sonra hipogonadotropik hipogonadizm gözlenir. Çoğu erkekte kriptorşidizm vardır (19). Büyüme hormonu (GH) sekresyonu azalmış ve serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1 konsantrasyonları düşük olabilir.

-Bardet-Biedl sendromu

Obezite ile seyreden, erkeklerde mikroorşidizm, mental retardasyon, retinal distrofi, polidaktili, böbrek malformasyonları (özellikle kaliks anormallikleri) ve poliüri ve polidipsi

dahil olmak üzere diğer bazı anormallikler ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur (20).

-Leptin geni

Ob veya Lep geni, leptin adı verilen bir proteini kodlar (21). Leptin eksikliği olan farelerde (ob fareler) hiperfaji, insülin direnci, hiperinsülinemi ve infertilite vardır. Bu farelere leptin uygulanması, bu sendromun tüm özelliklerini tersine çevirerek eksik sinyalin leptin olduğunu gösterir.

Leptin, yağ hücrelerinde, plasentada ve daha az derecede bağırsakta üretilir (22). Beyne depolanan yağ miktarı hakkında sinyal verir. Bu ve diğer gözlemler, artan adipozitenin, leptinin vücuttaki etkisine karşı direncin ortaya çıkmasına neden olduğu ve enerji alımını azaltmak için beyin merkezlerine negatif feedback ile "adipostatik" sinyal verilmesini korelttiği önerisine yol açmıştır.

Leptin eksikliğine bağlı obezite öncelikle akraba ailelerinde bulunmuştur (23). Bununla birlikte, obezitesi olan çoğu insanda leptin geninde herhangi bir anormallik yoktur, serum leptin konsantrasyonları yüksek yağ kütlelerini yansıttığından dolayı yüksektir ve yapılan çalışmalarda, suprafizyolojik leptin dozlarının uygulanması sadece minimum kilo kaybıyla sonuçlanmıştır.

Tüm bulguların sonucuna bakarsak, leptinin birincil rolü somatik yağ depolarının büyüme ve üreme için yeterli olup olmadığını belirtmektir. Yetersiz depolar, serum leptin konsantrasyonlarında, genetik veya gelişimsel olarak gelişebilecek bir eşik altına düşüş ile belli olacaktır; sonuç hiperfaji, düşük enerji harcanması ve kısırlıktır. Aksine, bu eşiğin üzerindeki serum leptin konsantrasyonunun fizyolojik etkisi çok az olabilir veya hiç olmayabilir, bu da ne hiperfaji ne de hipermetabolizma ile sonuçlanmaz.

-Leptin reseptör geni

Diyabetik (db/db) fareler ve yağ kitlesi fazla şişman (Zucker) sıçanlar, leptin reseptöründe defektlere sahiptir. Db fareleri, obezitenin leptin eksikliğinden veya leptin reseptöründeki genetik bir kusurdan kaynaklanabileceğini ortaya çıkaracak şekilde, fenotipik

olarak ob farelerine özdeştir. Leptin reseptör eksikliğinden kaynaklanan insan obezitesi açıklanmıştır.

-Prohormone convertase (1/3)

Proprotein konvertaz 1/3 kodlayan proprotein konvertaz subtilisin / keksin tip 1 geninin (PCSK1) konjenital eksikliği, erken başlangıçlı obezite ile belirgin ciddi multihormonal bir bozukluğa neden olur.

-Melanocortin-4 reseptör

Melanokortin-4 reseptörünün (MC4R) konjenital eksikliği, erken başlangıçlı obezite ve ortalama boydan daha uzun boy ile ilişkilidir. Reseptörde homozigot mutasyonu olan bir hastadan elde edilen kanıtlar, MC4R'nin leptinin erken çocukluk döneminde anorektik etkilerinin çoğuna aracılık ettiğini, ancak leptinin lineer büyüme ve diğer endokrin eksenler üzerindeki etkisine aracılık etmediğini göstermektedir (24).

-Proopiomelanokortin

Melanosit uyarıcı hormon (MSH), leptinin anoreksik etkisini MC4R yoluyla iletir. Proopiomelanokortin (POMC) genini kodlayan gende homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonları olan bireyler, kortikotropin (ACTH) eksikliğine bağlı olarak yenidoğan döneminde adrenal kriz ile presente olurlar. ACTH, gıda alımını azaltmak için önemli bir faktör olan alfa-MSH gibi hipotalamustaki POMC'den üretilir (25). Bu nedenle, bu POMC mutasyonları olan hastalar da şiddetli hiperfajiye bağlı olarak erken başlangıçlı obeziteye sahiptir.

-Diğer

Ek olarak diğer bazı genler de obezitenin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Bunlardan ikisi beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) ve tirosin kinaz reseptörü tropomiyosin ile ilişkili kinaz B'dir (TrkB). Mutasyonları olan çocukların şiddetli hiperfajisi ve obezitesi, bozulmuş kısa süreli hafızası, hiperaktivitesi ve öğrenme bozuklukları vardır (26). Wilms tümör aniridia sendromu (WAGR) olan hastalarda 11p.12 kromozomu üzerinde BDNF lokusunu kapsayan bir delesyon grubu bulunur. Bu hastalarda ayrıca erken başlangıçlı obezite görülür (27). İkinci gen single-minded 1'dir (SIM1); SIM1 eksikliği olan hastaların, MC4R eksikliğinde de görülen otonom disfonksiyon ile hiperfajisi bulunur, bu da klinik fenotipin bazı yönlerinin değişmiş melanokortin sinyali ile açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Vücut ağırlığının ve yağ depolarının düzenlenmesi için geri besleme kontrol sistemi, enerji harcaması, sindirim, emilim, taşınması ve depolanması için gerekli hücresel süreçlerden ve bunların daha sonra mobilizasyon ve yakıt olarak kullanılmasından oluşur. Merkezi sinir sistemi, periferden girdilerin eksiklikleri veya fazlalıkları veya yakıt olarak kullanım oranındaki değişiklikler hakkında afferent sinyaller alır. Beyin bu bilgiyi işler ve gıdanın gerekli olup olmadığına ve gereklilik varsa, ne zaman ve nereden alınacağına göre metabolik ve bilişsel yanıtlar başlatır. Beyin ayrıca besinlerin metabolizmasını ve gıda arayışı için bilişsel süreçleri değiştiren sinyaller de başlatır.

Vücut yağındaki bir artış (hem visseral hem de visseral olmayan [subkutan]), enerji alımının enerji harcamasından daha yüksek olmasını gerektirir. Ne yazık ki, her birinin kesin tahmini, düşünülenden daha karmaşıktır. Örneğin, intrauterin, çevresel ve genetik maruziyetler, diyetten elde edilen kalorilerin taşınmasını ve depolanmasını farklı şekilde etkileyebilir (28).

Kaybedilmiş kilonun geri alımına katkıda bulunabilecek kilo kaybına zayıf uyum, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kalori kısıtlaması ve kalori fazlalığı sırasında izlenen 18 obez ve 23 obez olmayan bir denemede, yüzde 10 ila 20 arasında kilo kaybı, toplam kilo kaybını geciktiren bir değişiklik olan, total ve dinlenme durumundaki enerjisi harcamasında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (29). Benzer şekilde, kilo alımı, daha fazla kilo alımını geciktiren enerji harcamasındaki artışla ilişkilidir. Bu gözlemler, davranışın obezitenin tek belirleyicisi olmadığı teorisini desteklemekte ve vücut ağırlığını koruma eğiliminde olan bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada, bireyler 10 hafta boyunca çok düşük kalorili bir diyete tabi tutuldu ve daha sonra yılın geri kalanında takip edildi, bu sırada çeşitli önlemler alındı (30). Açlık hissi dereceleri başlangıçta düştü, ancak çok düşük kalorili diyetten sonra geri döndü. İştahı uyaran gastrointestinal peptit ghrelin, diyet kaynaklı kilo kaybından sonra arttı. Gıda alımını inhibe eden dolaşımdaki diğer mediatörler (örn., Leptin, peptit YY, kolesistokinin, pankreatik polipeptit) azaldı. Kilo alımını destekleyen bu hormonal adaptasyonlar, diyet kaynaklı kilo kaybından sonra en az bir yıl devam etti. Enerji harcamasındaki bu değişikliklerin bir sonucu, daha önce obez olan bir olgunun, "normal" bir vücut ağırlığını korumak için, hiçbir zaman obez olmayan aynı vücut kompozisyonuna sahip olandan yüzde 15 daha az kalori tüketmesi gerektiğidir. Üç ile beş yıldır vücut ağırlığındaki düşüşü koruyan erişkinlerde bile enerji tüketimindeki azalma devam eder.

Vücut ağırlığı, alınan kalorilerden değil, emilen kalorilerden etkilenir ve bağırsak mikrobiyomu (gastrointestinal sistemde yaşayan organizmalar) vücudun emebileceği kalorileri etkileyebilir. Mikrobiyal enzimler, insan enzimlerinin sindiremediği polisakkaritleri sindirilebilir enerji kaynaklarına dönüştürebilir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi hem obeziteyi hem de diyet müdahalelerine yanıtı etkileyebilir. Obezite de bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilir. Obez bireylerde, Firmicutes / Bacteroidetes (F / B) oranı normal kilolu insanlara göre daha yüksektir (31).

Besinlerin fazlaları veya eksiklikleri hakkında mesajlar taşıyan afferent sinyaller arasında nöral devreler, dolaşan hormonlar ve besinlerin kendileri bulunur. Bunlar arasında leptin en güçlü olanlardan biridir. Leptin üretimi, özellikle adipositler tarafından sağlanır, vücut yağ kütlesi ile yakından ilişkilidir. Leptin gıda alımını azaltabilir ve sempatik sinir sisteminin aktivitesini artırabilir. Gastrik distansiyon ve gastrik kasılmalar sırasıyla tokluk ve açlık için sinyal görevi görür. Besin emilimi de (veya eksikliği) tokluğa (veya açlığa) yol açan sinyaller olarak işlev görebilir.

Ghrelin, glukagon benzeri peptit (GLP) -1, kolesistokinin, enterostatin ve YY 3-36 peptidi de dahil olmak üzere gıda alımının düzenlenmesinde birkaç bağırsak hormonu yer alabilir. Ghrelin hariç bunların hepsi gıda alımını inhibe eder.

Mide ve duodenumda üretilen bir peptit olan ghrelin, büyüme hormonu (GH) sekretagog reseptörü için endojen bir liganddır. Bu peptidin iki ana etkisi vardır; GH salgılatır ve gıda alımının artmasını uyarır (32). Serum konsantrasyonları bir yemeğin beklentisiyle artar ve yiyeceklerin yutulmasıyla bastırılır. Diyetle indüklenen veya sadece egsersizle indiklenen kilo kayıplarından sonra ghrelin, enerji harcanması ve iştah kompanzasyonunu sağlamak üzere artışa geçer (33).

Bazı bağırsak hormonları gıda alımını engeller. Bununla birlikte, gıda alımını azaltma üzerindeki etkileri, gıdaya karşı isteksizlik/soğuma gibi diğer etkilerden ayırmak genellikle zordur (34).

Gastrointestinal sistemden GLP-1, hem çevresel hem de merkezi olarak gıda alımını azaltır ve ayrıca mide boşalmasını yavaşlatır.

Kolesistokinin, merkezi veya periferik olarak uygulandığında gıda alımını azaltır.

Pankreatik polipeptit, oksintomodulin ve peptit YY 3-36 da hem zayıf hem de obez kişilerde gıda alımını bastırır.

Nöropeptit Y ise, gıda alımının bilinen en güçlü uyarıcılarından biridir. Ghrelin, melanin konsantre edici hormon, GH salgılatıcı hormon, norepinefrin ve orexin-A ve orexin-B (ayrıca hipokretin olarak da adlandırılır) beyinde yiyecek alımını teşvik eder. Bu hormonlardan ikisi, norepinefrin ve nöropeptid Y, ağırlıklı olarak karbonhidrat alımını uyarırlar (35).

Periferden gelen mesajlar beyne dolaşım (leptin, glikoz) veya otonom sinir sistemi (vagal afferentler) yoluyla ulaşır. Gastrointestinal sistem ve orofarenksten gelen bilgiler nöral olarak arka beyine iletilir ve tractus solitarius'un çekirdeğinde işlenir. Leptin ve muhtemelen glikoz ve amino asitler beyine, kan-beyin bariyerini geçerek veya doğrudan bu bariyerin bulunmadığı bölgelerde taşınarak ulaşırlar. Beynin içinde, hipotalamusun tabanındaki kavisli çekirdek, paraventriküler çekirdek, ventromedial ve lateral hipotalamus ve amigdala'nın seçilmiş bölgeleri de dahil olmak üzere, gıda ile ilgili bilgilerin işlenmesi ve vücut ağırlığıyla ilişkilendirilmesinde bazı bölgeler önemlidir.

Toplam vücut yağında olduğu gibi, visseral ve subkutan yağ dağılımında da genetik belirleyiciler bulunur (36). Gonadal steroidler vücut yağının dağılımında önemli bir rol oynar. Ergenliğin başlangıcında, erkekler yağ kütlesinde azalma ve yağsız vücut kütlesinde artış yaşarken, kadınlarda vücut yağları kas kütlelerine göre artar; bu farklılıklar yaşam boyu devam eder.

Hem gonadal steroid hem de GH sekresyonu yaşla birlikte azalır. Bu, yaşlanan erkeklerde visseral yağdaki artışı açıklayabilir. Benzer şekilde, menopoz sonrası kadınlarda östrojendeki düşüş ve GH'de yaşa bağlı azalma visseral yağdaki hızlı artışı açıklayabilir.

Vücut ağırlığının kalıtsallığına ek olarak, metabolik hız, yiyeceğe verilen termik tepki ve spontan fiziksel aktivite değişken bir dereceye kadar kalıtsaldır (12). Vücut ağırlığı, yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve tahmini subkutan yağ ile ilgili olarak, çiftler arasında çiftlerin kendi içinde birbirlerine göre olandan yaklaşık üç kat daha fazla sapma vardı. Dolayısıyla, hem mevcut ağırlık durumu hem de kilo alımının altında yatan metabolik süreçler güçlü bir kalıtsal bileşene sahiptir.

2.1.4. Obeziteye Yaklaşım

Fazla kilo (25 ila 29.9 kg/m^2 VKİ) veya obez (≥30 kg/m^2 VKİ) ile ilişkili morbidite ve mortalite tıp mesleği tarafından 2000 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir (37).

Obezite taraması, sağlık riskleri, yaşam tarzı değişiklikleri, obezite tedavisi seçenekleri ve risk faktörlerinin azaltılması konusunda başka türlü danışmanlık alma ihtimali olmayan yüksek riskteki hastaları belirleyebilir. Aşırı kilolu veya obezitesi olan bir hastanın değerlendirilmesi hem klinik hem de laboratuvar çalışmalarını içermelidir; birleştirilmiş bilgiler obezitenin tipini ve şiddetini karakterize etmek, sağlık riskini belirlemek ve tedaviyi seçmek için bir temel oluşturmak için kullanılır.

Obezite, morbidite (diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, kalp hastalığı, inme, uyku apnesi ve kanser dahil) ve mortalitede önemli bir artış ile ilişkilidir. Kilo kaybı, obezite ile ilişkili morbiditede azalma ile ilişkilidir. Tarama olmadan, yüksek riskli birçok hasta sağlık riskleri, yaşam tarzı değişiklikleri, obezite tedavisi seçenekleri ve risk faktörünü azaltma konusunda danışmanlık alamayabilir. Obezite için rutin tarama, tanı ve tedavi nadirdir; 3008 obezite hastasının olduğu bir raporda, yaklaşık yüzde 55'inde obezite tanısı vardı ve daha azı klinisyenleri tarafından belgelenen bir obezite yönetim planına sahipti (38). Taramada sıkça belirtilen bir engel, obezite teşhisi ile ilişkili potansiyel damgalanma riskidir.

Tüm yetişkin hastalar, rutin fizik muayenenin bir parçası olarak boy, kilo ölçümü ve VKİ hesaplanarak aşırı kilo ve obezite açısından taranmalıdır. Ek olarak, VKİ 25- 35 kg/m^2 aralığında, abdominal adipozitenin (ve buna bağlı risk) yakalanması zor olduğundan, özellikle Asya kökenli bireylerde VKİ bu aralıkta olanlarda bel çevresinin ölçülmesi önerilir. VKİ ölçümü, fazla kilonun derecesini belirlemek için genellikle kabul edilen ilk adımdır. VKİ'nin ölçülmesi kolaydır, güvenilirdir ve vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kütlesi ile ilişkilidir. Klinisyenler, VKİ'nin aşırı kilolu ancak çok kaslı (örneğin profesyonel sporcular veya vücut geliştiriciler) bireylerde yağlanma derecesini yüksek ve yaşlanma ile ilişkili kas kütlesi kaybı nedeniyle yaşlı kişilerde düşük gösterebileceğini bilmelidir. VKİ hakkında dikkat edilmesi gerekenlerden biri de, riskli derecedeki vücut yağ yüzdesine ve obezitenin metabolik profile olumsuz etkilerine, Güney Asya kökenli bireylerde 21 kg/m^2 aşamasında, Avrupa kökenlilerde ise 30 kg/m^2 aşamasında ulaşılıyor olmasıdır (39).

Erkekler için ≥40 inç (102 cm) ve kadınlar için ≥35 inç (88 cm) bel çevresi yüksek ve kardiyometabolik riskin arttığının bir göstergesi olarak kabul edilir (40). VKİ ≥35 kg/m^2 olan hastalarda bel çevresi ölçümü gereksizdir, çünkü bu VKİ'ye sahip hemen hemen tüm bireyler anormal bir bel çevresine sahiptir ve zaten bu adipozite nedeniyle yüksek risk altındadır.

Bel çevresi abdominal obezitenin ölçümüdür ve VKİ tarafından hesaplanamayan bağımsız risk bilgileri sağlar. Abdominal obezitesi (merkezi yağlanma, visseral, android veya

erkek tipi obezite olarak da bilinir) olan hastalar kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için yüksek risk altındadır ve daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir (41). Bel çevresi, özellikle 25 ile 35 kg/m^2 VKİ aralığında, morbidite ve mortalite riski yüksek olan yetişkinleri tanımlamak için VKİ ile birlikte kullanılır. Bel-kalça oranının ölçülmesi sıklıkla klinisyenler tarafından kullanılır fakat bel çevresinin sağladığı bilgilere yalnız başına bir katkıda bulunmaz. Önceki kılavuzda olmasına rağmen, Amerikan Kalp Derneği (AHA) / Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) / Obezite Derneği (TOS) güncel kılavuzunda rutin obezite değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmemektedir (40).

Obezitesi olan kişilerde kilo kaybı için tıbbi gerekçe, obezitenin mortalitede önemli bir artış ve tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı gibi birçok sağlık riski ile ilişkili bir hastalık olmasıdır. VKİ ve mortalite arasındaki ilişkinin tüm ırklar ve etnik kökenler için benzer olması muhtemeldir, ancak çok yüksek riskin görüldüğü minimal VKİ düzeyi farklı olabilir.

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları ve İlişkili Hastalıklar

Yetişkin obezitesi, hem erkekler hem de kadınlar için yaşam beklentisinde çarpıcı bir azalma ile ilişkilidir. Son iki yüzyıl boyunca görülen yaşam beklentisindeki istikrarlı artışın, obezite prevalansının artması nedeniyle sona erebileceği ileri sürülmüştür (42). Sigara içen ve obezitesi olan bireylerin obezitesi olmayan sigara içenlere veya obez ve sigara içmeyenlere göre yaşam beklentisinde önemli ölçüde azalma vardır (43).

Genel olarak, daha yüksek VKİ, tüm nedenlerden ve kardiyovasküler hastalıktan dolayı ölüm oranlarının artması ile ilişkilidir. 30 milyondan fazla birey içeren 230 kohort çalışmasının meta analizinde, hem obezite hem de aşırı kilo, tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (44).

Obezitenin metabolik parametreler üzerinde değişken etkiler oluşturduğu, bunun yanında ölçülebilir zararlı etkilerin ortaya çıkması için genellikle uzun yıllar gerektirebileceği açıktır. Bununla birlikte, mevcut metabolik sağlık üzerinde kantitatif etkinin olmaması, zihinsel, sosyal veya genel fiziksel sağlık üzerinde etki etmediğini garanti etmez.

VKİ ve nedene bağlı mortalite arasındaki ilişki Prospektif Çalışmalar İşbirliği (Prospective Studies Collaboration) analizinde gösterilmiştir (45). 25 ile 50 kg/m2 VKİ

aralığında, VKİ'deki her 5 kg / m2'lik artış, koroner kalp hastalığı (KKH), inme, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve kanserden (karaciğer, böbrek, meme, endometriyal, prostat ve kolon) kaynaklı mortalitede anlamlı bir artışla ilişkiliydi. VKİ'si 30 ile 35 kg /m2 arasında olanlar için, ortalama sağkalım iki ila dört yıl azaldı; 40 ile 45 kg/m2 için, 8 ile 10 yıl azaldı (sigaranın etkilerine benzer şekilde). Kaybolan yaşam yılı, daha erken yaşta obez olan ve obezite ile daha uzun yıllar yaşayan hastalarda en yüksektir (46). Ergenlik döneminde fazla kilolu olmak, bir yetişkin olarak erken ölüm riskini de artırabilir.

Obezite ve artmış merkezi yağlanma, mortalitenin artmasına ek olarak morbidite artışı ile de ilişkilidir (47). Aslında, obezite önlenebilir hastalık ve engelliliğin bir numaralı nedeni olarak sigarayı aşmıştır. 230'dan fazla obezite komorbidite ve komplikasyonları tanımlanmıştır ve kilo kaybı bunların çoğunu iyileştirecektir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerde yapılan bir ankette, aşırı kilolu ve obez bireylerin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabetes mellitus riski vardı (48). Ayrıca, Hemşirelerin Sağlık ve Sağlık Profesyonelleri Çalışmalarında (Nurses' Health and the Health Professionals Studies), sağlıklı kilo aralığının üst yarısında bile (VKİ 22.0 ile 24.9 kg / m2), artan VKİ ile kronik bir hastalık (safra taşı, hipertansiyon, kalp hastalığı, kolon kanseri ve inme [sadece erkeklerde) gelişme riski artmıştır (49). Bu veriler bir VKİ < 22.0 kg/m2'nin ideal olacağını düşündürse de, birçok kişi için bunu başarmak zordur. Ayrıca, incelenen deneklerin çoğunluğu Kafkasyalıydı ve bu nedenle bu veriler doğrudan diğer etnik gruplara yansıtılamaz.

Obezite ile ilgili morbiditeler;

-Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus, tüm etnik gruplarda obezite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tip 2 diyabet vakalarının yüzde 80'inden fazlası, diyabetle ilişkili birçok ölüme de neden olabilen obeziteye atfedilebilir. Kadınlarda 18 yaşından sonra ve erkeklerde 20 yaşından sonra kilo alımı da tip 2 diyabet riskini artırır.

Kilo kaybı, tip 2 diyabet riskinde azalma ile ilişkilidir (50). Tip 2 diyabet riski, spesifik diyet kalıplarıyla da ilişkili olabilir. Hiperinsülinemi ile insülin direnci obezitenin karakteristiğidir ve hipergliseminin başlamasından önce mevcuttur.

-Dislipidemi

Obezite, lipit metabolizmasındaki çeşitli zararlı değişikliklerle ilişkilidir. Obezite ile ilgili olumsuz etkiler arasında yüksek serum kolesterol konsantrasyonları, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, trigliseritler ve serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünde yaklaşık yüzde 5 azalma bulunur. Son etki en önemli olabilir, çünkü düşük serum HDL kolesterol konsantrasyonu hipertrigliseridemiden daha yüksek bir koroner kalp hastalığı (KKH) riski taşır. Merkezi yağlanma da serum lipit anormalliklerinde de önemli bir rol oynar.

-Kardiyovasküler etkiler

Obezitesi olanlarda kan basıncı sıklıkla artar. Üst vücut ve abdominal obezitesi olan kişilerde hipertansiyon riski en yüksektir. Obezitesi olan bireylerde kilo kaybı, kan basıncındaki düşüşle ilişkilidir.

Obezite ayrıca artmış koroner kalp hastalığı (KKH), kalp yetmezliği, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskleriyle ilişkilidir (51). Kilo kaybı (yaşam tarzı müdahaleleri, ilaç veya cerrahi ile elde edilirse) kardiyovasküler risk faktörlerinde bir iyileşme ile ilişkilidir (52).

Obezite uzun zamandır KKH riski artışı ile ilişkilendirilmektedir. Obez ve aşırı kilolu kişilerde KKH riski, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi diğer KKH risk faktörlerinin sık birlikteliği ile birleşir. Sadece obezite nedeniyle riskin ne kadar olduğu belirsizdir.

Obezitenin kalp yetmezliğine yatkınlık yaptığı bir dizi mekanizma vardır. Obezitede kalp hastalığı için potansiyel bir mekanizmanın miyokardda aşırı lipit birikimi olduğu düşünülmektedir. Morbid obezite kalp morfolojisinde elektrokardiyogramı (EKG) değiştirebilecek değişikliklere neden olabilir. Obez bireylerin (VKİ> 30 kg / m2) atriyal fibrilasyon (AF) gelişme olasılığı, normal VKİ (<25 kg / m2) olanlara göre anlamlı derecede daha yüksektir.

-İnme

Obezite artmış inme riski ile ilişkilidir ve inme riski kilo kaybı ile azalır.

-Venöz Tromboz

Obezite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

-Kanser

Fazla kilo, birden fazla kanser tipi riskinde artış ile ilişkilidir. Aşırı kilo ve obezitenin 2014 yılında ABD'deki tüm kanserlerin yüzde 40'ına neden olduğu tahmin edildi (53).

Ek olarak, obezite ve aşırı kilo, kanserden ölme olasılığını artırabilir. Daha yüksek kanser insidansına ve mortalitesine katkıda bulunan mekanizmalar, cinsiyet hormonu metabolizmasındaki değişiklikleri, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü seviyelerini ve adipokin yollarını içerebilir (54).

Aşırı kiloya bağlı kanser oranları kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (53)

Her ne kadar ilişkinin gücü ve kanser türleri çalışmalarda biraz farklılık gösterse de, çoklu meta-analizler obezite ve aşağıdaki kanserler arasındaki ilişkiyi destekleyen güçlü kanıtlar bulmuştur (55) :

Endometrial

Böbrek

Gastrik kardia

Kolon

Rektum

Safra yolları

Pankreas

Meme (hormon tedavisi almamış kadınlarda)

Özefagial adenokarsinom

Over

Multipl myelom

Hepatoselüler kanser

Menengiom

-İskelet Kas Sistemi

Obez bireylerde osteoartrit insidansı artar ve obezite maliyetinin önemli bir bileşenini oluşturur. Aksine, kilo kaybı osteoartrit riskinde azalma ile ilişkilidir.

Gut artriti geliştirme riski, vücut ağırlığı ve yetişkinlik döneminde kilo alma oranı ile artar.

-Gastrointestinal Sistem

Obezite safra kesesi hastalığı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı riskinde artış ile ilişkilidir. Obezite, öncelikle kolelitiazise neden olarak hepatobiliyer sistemi etkiler.

- GÖRH /Gastrointestinal Kanser

Obezite, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), eroziv özofajit, özofagus adenokarsinomu ve mide kanseri dahil olmak üzere gastrointestinal sistem ilişkili hastalıklar için bir risk faktörüdür.

-Reprodüktif Etkiler

Obez kadınlarda düzensiz adet kanamaları ve anovulatuar döngüler yaygındır ve doğurganlık azalabilir. Obez gebe kadınlar, bir takım maternal ve perinatal komplikasyonlar açısından daha fazla risk altındadır ve bu riskler, maternal obezitenin derecesi ile birlikte artmaktadır (56).

Aşırı kilolu ve obez kadınlarda cinsel uyarılma ve orgazm bozuklukları daha yaygın olabilir. Erkeklerde obezite, erektil disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörüdür.

-Genitoüriner Sistem

Obezite, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom da dahil olmak üzere böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu bilinen diğer birçok durumla ilişkilidir. Hipertansiyon Tespit ve Takip Programı ve Çok Fazlı Sağlık Test Hizmetleri Programından elde edilen veriler, obezitenin bağımsız olarak kronik böbrek hastalığı geliştirme riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (57). Fokal segmental glomerüloskleroz ve obezite ile ilişkili glomerulopati (her ikisi de proteinüri ile ilişkili olan glomerüler genişleme ve mezanjiyal genişleme), ciddi obezitesi olan hastalarda tanımlanmıştır. Obezite ile ilişkili glomerülopati kilo kaybı ile geri dönüşümlü olabilir.

Obezite ve yetişkinlikte kilo alımı, böbrek taşı riskinin artmasıyla ilişkili gibi görünmektedir (58). Kadınlarda aşırı kilo ve obezite, üriner inkontinans için önemli risk faktörleridir.

- Psikososyal işlev

Obez olgular genellikle kiloları nedeniyle toplum tarafından onay görmemeye maruz kalırlar. Bu damgalanma diğer alanlarda olduğu gibi eğitim, istihdam ve sağlık hizmetlerinde de görülmektedir.

Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi (CARDIA) çalışmasında, 25 yıllık takip muayenesini tamamlayanlarda kilodan dolayı ayrımcılık beyaz kadınlar için (yüzde 30,2) en yüksek, beyaz erkekler için en düşük (yüzde 12) ve Afro-amerikan kadın ve erkekler için ortalamaydı (59). Obez insanlar ayrıca işe alımda ve fiziksel olarak daha zorlu işler için ayrımcılığa maruz kalmaktadır.

Depresyon, özellikle genç hastalarda ve kadınlarda şiddetli obezite ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (60).

Obezite, geç demans riskinin artmasıyla ilişkili olabilir.

-Solunum Sistemi

Uyku apnesi obezite ve diyabetle ilişkili en önemli solunum problemidir ve obezitenin obstrüktif uyku apnesinin gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu doğrulayan birkaç çalışma vardır.

Diyafram üzerinde artan abdominal basınç nedeniyle artmış rezidüel akciğer volümü, azalmış akciğer kompliansı ve artmış göğüs duvarı empedansı, ventilasyon perfüzyon anormallikleri, solunum kaslarının mukavemet ve dayanıklılığının düşmesi, depresif ventilasyon yapma ve bronkospazm (astım) dahil olmak üzere solunum fonksiyonundaki diğer değişiklikler meydana gelebilir.

Deneysel modeller, prospektif kohort çalışmaları, populasyon temelli vaka-kontrol çalışmaları ve meta-analiz, yüksek VKİ'li hastaların astım gelişimi için yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Alerjik olmayan astım için bu risk alerjik astıma göre daha büyük olabilir.

Son olarak, obezite derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

-Enfeksiyon

Obezite, postoperatif, nozokomiyal, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları dahil olmak üzere enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık ile ilişkilidir (61).

Obezite daha ciddi solunum yolu enfeksiyonları ile de ilişkilidir. Örnek olarak, obezitesi olan bireylerin influenza mevsiminde akciğer komplikasyonları olması normal kilolu bireylerden daha fazladır ve influenza ile hastaneye yatma olasılığı daha yüksektir (62). Ayrıca, obezite, özellikle VKİ ≥40 kg/m2 olan ciddi obezite, daha ciddi geçirilen koronavirüs 19 (COVID -19) hastalığı ile ilişkilidir (63).

Obezitenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi açıkça tanımlanmamış olsa da, birlikte var olan risk faktörlerinden (örn. Diyabet) bağımsız bir etkiye sahip gibi görünmektedir.

-Cilt değişiklikleri

Derideki çeşitli değişiklikler obezite ile ilişkilidir.

Çatlak izleri (strialar) yaygındır ve subkutan yağ birikintilerinin genişlemesinden dolayı olan ciltteki gerginliği yansıtır. Obezite ile bağlantılı olarak boyun, aksilla, eklemler ve ekstansör yüzeylerde derinleşen pigmentasyon (akantozis nigrikans) görülebilir. Bu lezyonun nedeni, devamlı hiperinsülinemidir (64). Kadınlarda hirsutizm, genellikle visseral obezite ile ilişkili olan artmış testosteron üretimi kaynaklı olabilir.

2.2. DEPRESYON VE ANKSİYETE

2.2.1. Tanımlama ve Patogenez

2.2.1.1. Depresyon:

Depresyon bir ruh hali durumuna, sendroma veya spesifik klinik bozukluğa işaret edebilir. Depresif ruh hali, kayba normal ve adaptif bir cevap olabilir; ek olarak, depresif ruh hali bir psikopatolojik sendrom veya bozukluğun veya başka bir tıbbi bozukluğun belirtisi olabilir. Depresif bir bozukluk için değerlendirilen hastaların değerlendirilmesi, mevcut hastalık öyküsü, mevcut ve geçmiş tıbbi hastalık, aile öyküsü, sosyal öykü, zihinsel durum incelemesi, fizik muayene ve odaklanmış laboratuvar testlerini içerir. Depresyon tanısında fiziksel muayeneleri ve rutin laboratuvar testlerini taramayı destekleyen bir kanıt olmamasına

rağmen, bir fizik muayene ve tam kan sayımı, biyokimya paneli, idrar tahlili, tiroid uyarıcı hormon, insan koryonik gonadotropin (gebelik) ve şüphelenildiğinde, kötüye kullanılan ilaçların idrar toksikolojisi taraması yardımcı olabilir.

Tek kutuplu majör depresyon (majör depresif bozukluk), bir veya daha fazla majör depresif atak öyküsü ile karakterize edilir ve mani veya hipomani öyküsü yoktur (65).

Büyük bir depresif dönem, birbirini izleyen en az iki hafta boyunca aşağıdaki dokuz semptomdan beşi veya daha fazlasıyla kendini gösterir; en az bir semptom depresif ruh hali veya ilgi veya zevk kaybı olmalıdır:

● Günün çoğu, neredeyse her gün depresif ruh hali

● Neredeyse her gün etkinliklerin çoğunda veya tümünde ilgi veya zevk kaybı

● Neredeyse her gün uykusuzluk veya hipersomnia

● Önemli kilo kaybı veya kilo alımı (örneğin, bir ay içinde yüzde 5) veya neredeyse her gün iştahta azalma veya artış

● Neredeyse her gün başkaları tarafından gözlemlenebilen psikomotor gerilik veya ajitasyon

● Yorgunluk veya düşük enerji, neredeyse her gün

● Neredeyse her gün konsantre olma, düşünme veya karar verme yeteneğinde azalma

● Neredeyse her gün değersizlik veya aşırı veya uygunsuz suçluluk düşünceleri

● Tekrarlayan ölüm veya intihar düşüncesi veya intihar girişimi düşünceleri

Ek olarak, semptomlar önemli sıkıntıya veya psikososyal bozulmaya neden olur ve bir maddenin veya genel tıbbi durumun doğrudan sonucu değildir.

Depresyon tüm dünyada oldukça yaygındır ve yaygınlığı zaman içinde artmıştır (66). Depresyonun etkisi üzerine son zamanlarda yapılan bir gözden geçirme, depresyon hastalarının diyabet, hipertansiyon ve kalp hastalıkları gibi diğer yaygın kronik tıbbi hastalıklara eşit veya daha yüksek fonksiyonel bozukluğa ve yaşam kalitesinde düşmeye sahip olduğunu; depresyon tedavisinin zihinsel, duygusal ve sosyal işlevsellik ile sağlık algısı ve yaşam kalitesi gibi fonksiyonel durumların genel olarak iyileşmesine yol açtığını göstermiştir (67). Depresyon ve komorbid genel tıbbi hastalıklar arasındaki ilişki bazı durumlarda çift yönlüdür. Örnek olarak, 15 prospektif gözlemsel çalışmanın (n> 62.000 hasta) meta-analizi, başlangıçta depresyon varlığının daha sonra obez olma riskini artırdığını (odds oranı 1.6) ve

başlangıçta ki obezitenin takip eden depresyon riskini artırdığını bulmuştur (odds oranı 1.6) (68).

Depresyon, beyin gelişimi sırasında ve strese yanıt olarak değişen gen ifadesi ile birlikte, çok sayıda küçük genetik etkinin yanı sıra bireye özgü çevresel etkilerden kaynaklanmaktadır (69). Genler muhtemelen bozukluğu üretmek için, genetik dışında ek çevresel faktörler gerektiren depresyona karşı savunmasızlığa katkıda bulunur.

Tek nükleotid polimorfizm analizleri, tek genlerin analizleri ve genom çapında birleşme çalışmaları (GWAS) dahil olmak üzere çoklu genetik çalışmalar, majör depresyon gelişme riski ile ilişkili spesifik genleri tanımlayan sağlam, tekrarlanabilir bulgular sağlamamıştır (70).

Majör depresyonun patogenezinde içselleştirici faktörler (örn. Genetik ve nevrotiklik), dışsallaştırıcı faktörler (örn. Genetik ve madde kötüye kullanımı) ve yaşamsal sıkıntı (ör. Travma ve ebeveyn kaybı) dahil olmak üzere üç geniş risk faktörü kümesi vardır.

Yaşamsal sıkıntı oluşturabilecek erken çevresel faktörler, yaşam boyu süren ve epigenetik olarak (altta yatan DNA yerine belirli genlerin aktivasyonunu değiştirerek) sonraki nesillere aktarılabilen hipotalamik hipofiz-adrenal stres tepkileri oluşturabilir (71). Örneğin ihmal ve istismar kalıpları hem insanlarda hem de primatlarda anneden kıza bulaşır. Tecrit, zayıf sosyal destek, aile üyelerinden eleştirel yorumlar ve arkadaşların ya da komşuların depresyonu gibi sosyal faktörler depresyonun başlamasına veya sık depresif ataklara neden olabilir (72).

Depresyonun kronik bir enflamatuar hastalık olduğu iyi bilinmektedir. Bu görüşü destekleyen bulgular arasında, depresif durumdaki artmış pro enflamatuar sitokinlerin kanıtı ve depresif semptomların giderilmesi üzerine bu sitokinlerin azalması, antidepresanların sitokin üretimi üzerindeki inhibitör etkisi ve tedaviye dirençli depresyonda pro-enflamatuar sitokinin sürekli yukarı regülasyonu bulunur. Enflamasyonu ve depresif belirtileri indükleyebilen faktörler psikolojik stres ve obezite gibi birçok faktördür (67).

Çok sayıda kanıt, depresyonun değişen beyin yapısı ve fonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, depresyon patogeneziyle ilgili çalışmalar genellikle kesitsel çalışmalardır ve gözlenen anormalliklerin (örn. Nörolojik görüntülemelerdeki anormallikler) etiyolojik nedenler mi, depresyonun sekelleri mi veya her ikisi mi olduğu belirsizdir (73).

Kortikotropin salgılatıcı hormonun aşırı üretiminin, birçok depresif hastada hipotalamik hipofiz-adrenal korteks ekseninde aşırı aktiviteye neden olduğu düşünülmektedir (74). Glukokortikoidlerin uzun süreli veya aşırı sekresyonu nörojenezin baskılanmasına ve hipokampal atrofiye yol açabilir (75).

Postmortem çalışmalar, majör depresyonu olan hastalarda psikiyatrik olarak sağlıklı kontrollere kıyasla oksipital kortekste belli bazı gama aminobutirik asit (GABA) nöronlarının yoğunluğunun yüzde 28, prefrontal kortekste yüzde 50 oranında azaldığını bulmuştur (76). Bu değişiklikler depresyonda GABA düzeylerinin değiştiği bulgularıyla tutarlıdır.

Bir review çalışması, majör depresyonda gliyal hücre yoğunluğunun ve sayısının azaldığını buldu. Bu azalma, prefrontal kortekste, özellikle orbital prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala ve anterior singulat kortekste azalmaları içeriyordu (77). Bozulmuş glial hücre fonksiyonları (glutamat metabolizması, nörotrofik faktörlerin üretimi ve miyelinasyon) muhtemelen depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunur.

Depresyon ayrıca, merkezi sirkadiyen ritmlerdeki, semptomlardaki diurnal varyasyonlarla ilişkili olan değişikliklerle de ilişkilidir. Künt sirkadiyen ritimler vücut ısısı, kan basıncı, nabız, plazma kortizol, norepinefrin, tiroid uyarıcı hormon ve melatonini içerir (78).

Tek kutuplu majör depresyon, sitokinler ve C reaktif protein gibi periferik enflamatuar belirteçlerin daha yüksek ortalama serum seviyeleri ile ilişkilidir (79). Çalışmalar, depresyonu olan hastalar arasında, tedaviden önce artmış akut faz reaktanları veya sitokin seviyelerinin azalmış bir tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (80).

Depresyon, aşağıdakiler de dahil olmak üzere birçok nörotransmitterin anormal işleyişini içerir:

- Monoaminler (serotonin, norepinefrin ve dopamin)
- GABA
- Glutamat

İlk teorik modeller, depresyonun monoaminlerin, özellikle serotonin ve norepinefrinin nörotransmisyonunun azalmasına bağlı olduğunu öne sürdü. Şimdi, monoaminler tarafından tetiklenen hücre içi kaskadlar da dahil olmak üzere daha karmaşık dinamiklerin, depresyonun başlangıcında ve antidepresan ilaçlara cevabında rol oynadığı görülmektedir (81).

Serotonerjik sistemin rolü, serotoninin merkezi sentezi için gerekli öncü amino asit olan triptofanı hızla tüketen deneysel bir modelde defalarca gösterilmiştir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile majör depresyonun remisyon döneminde olan olan hastalar genellikle akut triptofan tükenmesinden sonra şiddetli, hızlı bir nüks gösterir (82). Ek olarak, dokuz gözlemsel çalışmanın bir meta-analizi, majör depresyonu olan ve tedavi edilmemiş hastalarda serum triptofan konsantrasyonlarının kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve klinik farkın büyük olduğunu göstermiştir. Katekolamin sisteminin (norepinefrin ve dopamin) rolü, sentezlerini inhibe ederek hızla katekolaminleri düzeyini düşüren alfa-metil para-tirozin içeren bir tükenme paradigması kullanılarak da incelenmiştir. Bir çalışma, bir norepinefrin geri alım inhibitörü olan desipramin ile tedavi edilen hastaların, alfa metil-para tirozin aldıktan sonra depresyon derecelendirme ölçeği puanlarında hızlı bir artış yaşadığını, ancak plasebo aldıktan sonra olmadığını göstermiştir (83).

Dopamin iletiminin azalması genetik, nörokimyasal, nörogörüntüleme, postmortem ve hayvan çalışmalarında depresyon ile ilişkilendirilmiştir.

Çok sayıda çalışma, depresyonun patofizyolojisinde GABA ve glutamattaki değişiklikleri içermektedir. Bir manyetik rezonans spektroskopi protokolü, majör depresyon tanısı alan deneklerin oksipital korteksinde yüksek seviyelerde glutamat ve düşük seviyelerde GABA gözlemledi (84).

Diğer nörotransmitterler ve nöromodülatörler de depresyonda rol oynar. Bunlar arasında endokannabinoidler ve CB1 reseptörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), asetilkolin, protein p11 ve P maddesi bulunur (85).

2.2.1.2. Anksiyete:

Anksiyete; çoğunlukla, var olduğu sanılan bir tehdit ya da yolunda gitmeyeceği düşünülen ilerideki bir olayla ilgili olabildiği gibi o andaki bir şeyden de kaynaklı olabilen bir korkudur. Anksiyete, yıkıcı belirsizlik, dehşet ve korku duygusuyla karakterizedir. Gelecekteki bir tehdidin öngörülmesi olarak tanımlanır. Anksiyete, kişinin uzun süren bir kış veya diğer distal tehditlere hazırlanmasına yardımcı olan adaptif bir hayat kurtarıcı tepki olabilir. Bununla birlikte, patolojik anksiyete aşırıdır veya gelişimsel olarak uygun dönemlerin ötesinde devam eder.

Anksiyete, belirli bir olaya tipik bir yanıt verildiğinde, yoğunluk ve süre beklenenin ötesine geçtiğinde bir bozukluk haline gelir. Anksiyete bozukluklarının çoğu için minimum

süre 6 aydır ve kaygı yoğunluğun gerçek tehdit seviyesiyle orantısız olduğu kabul edilir. Anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve obsesif kompulsif bozukluk gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda tanısal bir semptom olabilir. Kadınlar erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazla oranda patolojik kaygı yaşarlar (86).

Ayrılma anksiyetesi bozukluğu, seçici mutizm, spesifik fobi, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, agorafobi ve genel anksiyete bozukluğu dahil olmak üzere anksiyete bozuklukları, çoğu batı toplumunda en büyük zihinsel bozukluk grubunu oluşturur ve engelliliğin önde gelen nedenlerinden biridir. 2010 yılında> 60 milyon Avrupalı bir anksiyete bozukluğuna sahipti ve bu da toplamda 74 milyon avroya mal oldu, bu da büyük ölçüde anksiyeteden kaynaklanan engellilik hallerinden (disability) gibi dolaylı maliyetlerden kaynaklandı.

Bazı anksiyete bozukluklarının özellikleri olan kaçınma davranışları, anksiyete ile başa çıkabilmek için geliştirilen, belli durumlara girmeyi reddetmekten, bir nesne veya insana küçük bir bağımlılığa kadar değişebilir.

Çoğu anksiyete bozukluğunun başlangıcı çocukluk, ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Tedavi edilmezse, anksiyete bozuklukları kalıcı olan veya azalan semptomlarla kronik olma eğilimindedir, ancak hastaların ~% 40'ında semptom azalması meydana gelebilir. Anksiyete bozukluklarını sıklıkla depresyon ve diğer bazı durumlar takip eder, bu da anksiyetenin hastalık yükü için artırıcı bir risk markerı anlamına gelir (87).

Anksiyete bozuklukları çok çeşitli durumlar grubudur ve anksiyetenin patolojik formlarının altında yatan nöropatofizyolojik mekanizmaların güncel anlayışları bu heterojenliği yansıtmaktadır. Bununla birlikte, korku ve kaygı nörobiyolojisi ile ilgili bazı genellemeler ortaya çıkmıştır. Bu genellemeler, insanlarda farklı görevler kullanarak olumsuz duyguların işlenmesini ve insanlarda ve kemirgenlerde Pavlovian “korku / tehdit” öğrenme prosedürlerinin kullanımını araştıran büyük bir çalışma ile elde edilmiştir (88). Çeşitli beyin bölgeleri, (genişletilmiş) amigdala, hipokampus ve medial prefrontal korteks (ventromedial prefrontal ve anterior singulat korteksleri dahil) dahil olmak üzere kaygı ile ilgili çıktıların ve tehdide verilen yanıtların modülasyonunda rol oynamıştır.

Günümüzde fonksiyonel beyin görüntüleme literatürü, bu bölgelerdeki nöral anormalliklerin farklı profillerine dayanılarak, bireysel anksiyete bozuklukları arasında sistematik ayrımlar yapılmasını sağlayabilecek bir noktada değildir. Bununla birlikte, nöral paternler, anksiyete bozukluklarının temel klinik özellikleri olarak anksiyeteye karşı korku

durumlarıyla ilişkilendirilmiştir. Korkuya özgü ve anksiyeteye özgü tepkiler arasındaki ayrım en yaygın olarak tehdidin yakınlığına ve yanıtların süresine dayanır.

Nörobiyolojik görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada, bir tehdide yanıt olarak amigdalanın gelişmiş düzeydeki aktivasyonunun, sonraki yıllarda anksiyete (ve depresyon) riskini öngördüğü gösterilmiştir (89). Anksiyete bozukluklarında işlevsel olarak ilişkili anatomik bölgelerin varyasyonlarının (örneğin, bu bölgelerin boyutu veya kalınlığı) hastalık riski için güvenilir bir korelasyon sağlayıp sağlayamayacağı belirsizdir (87).

Anksiyete bozukluklarının biyomarkerlarını tanımlamak için başka bir yaklaşım, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde ve ayrıca periferik bağışıklık sistemindeki disfonksiyonu yansıtan kan belirteçleridir. Travma sonrası stres bozukluğu'nda (TSSB) (anksiyete bozukluğu grubundan bir grup) dolaşımdaki düşük kortizol düzeyleri ve glukokortikoid aşırı duyarlılığı kaydedilmiştir (90). Preklinik literatür, HPA ekseni hiperaktivitesinin çok çeşitli stres ve anksiyete modellerinde mevcut olduğunu göstermiştir (87).

Bununla birlikte, HPA ekseni ile anksiyete arasındaki bir ilişki TSSB ile ilgili tüm çalışmalarda bulunmaz ve anksiyete bozuklukları üzerinde yapılan diğer çalışmalarda daha az güçlü olabilir. Bu değişkenliğin nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hastalığın gelişim süresi seyrindeki farklılıklar, travmaya maruz kalmanın kronikliği ve cinsiyet farklılıklarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Anksiyete bozuklukları güçlü bir kalıtsal temele sahiptir; büyük ölçüde ikizleri araştıran çalışmalardan elde edilen verilere göre, çoğu bozukluğun % 30 ile % 40 arasında kalıtım tahminleri vardır (91). Bununla birlikte, diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi, spesifik genetik risk lokusları ve ailesel bulaşma mekanizmaları henüz güvenilir bir şekilde belirlenmemiştir. İkiz çalışmalardan elde edilen veriler, farklı anksiyete bozuklukları ve ilişkili semptomları arasında, yetişkinler, çocuklar ve ergenlerde önemli bir genetik çakışma olduğunu göstermektedir (92). Ek olarak, bu genetik örtüşme yetişkinlerde ve çocuklardaki depresyonu da kapsar.

Kortikotropin salgılayıcı faktör (CRH), merkezi sinir sistemi içinde otonom, davranışsal, bağışıklık ve endokrin stres tepkilerinin önemli bir aracısı olarak görev yapan bir nörotransmitterdir. Peptit anksiyojenik, depresojenik ve proenflamatuar gibi görünmektedir ve ağrı algısının artmasına neden olur. Gama-aminobutirik asit (GABA) CRH salınımını inhibe eder (93).

Glukokortikoidler, nörotransmitter norepinefrin aracılığıyla amigdalaya güçlü bir aktivasyon projeksiyonu gönderen lokus coeruleus'u aktive eder. Daha sonra amigdala daha fazla CRH gönderir, bu da daha fazla glukokortikoid salgılanmasına ve beyin ile perifer sonuçları arasında kısır bir geri bildirim çemberine yol açar. Amigdalanın tekrar tekrar uyarılması, beynin diğer bölgeleriyle olan sinapsları arasında güçlendirilmiş iletişim ile sonuçlanır (uzun süreli güçlendirme). MSS'nin glukokortikoid hormonlara uzun süre maruz kalması, en sonunda lokus coeruleus'ta norepinefrin düzeylerini tüketir. Norepinefrin, dikkat, uyanıklık, motivasyon ve aktivitede yer alan önemli bir nörotransmiter olduğundan, sonrasında depresyon başlayabilir (94).

Serotonin de anksiyete bozukluklarının patogenezinde rol oynamaktadır. Serotonin nörotransmisyonunu arttıran ajanlar hipokampal 5 HT1A reseptörlerini uyarabilir, böylece nöroproteksiyon ve nörojenezi teşvik edebilir ve anksiyolitik bir etki ortaya çıkarabilir.

CNS'deki birincil inhibitör nörotransmitter olan GABA, anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde doğal olarak rol oynadığına inanılan bir başka nörotransmitterdir. Panik Bozukluk hastalarının korteksinde GABA düzeyleri, kontrol deneklerine kıyasla azalmış gibi görünmektedir (94).

2.3. LEPTİN VE TRİPTOFAN

2.3.1. Leptin

Leptin, primer olarak adipositlerde exprese edilen ob geninin bir ürünüdür. Leptin, yaygın olarak bulunan ve enerji homeostazı ve nöroendokrin, üreme ve bağışıklık fonksiyonu üzerindeki pleiotropik etkilerinden sorumlu leptin reseptörleri (LEPR'ler) üzerinden etki eder (95). Leptin öncelikle yağ hücrelerinde üretilir ama aynı zamanda plasenta gibi diğer organlarda da üretilir. İnsanlarda leptin geni, 7q32 kromozomu üzerinde bulunur ve üç ekzon ve 20 kilobaz (kb) DNA'yı kapsayan iki introndan oluşur.

LEPR'nin en az altı izoformu (LEPR-a ila -f) vardır ve tüm izoformlar LEPR geni tarafından kodlanır. Çeşitli dokularda bulunan reseptörün kısa izoformu, leptinin beyne taşınmasına hizmet eder. Ayrıca leptini bağlayan, leptin bağlayıcı bir protein olarak işlev gören ve etkisini modüle edebilen dolaşan bir LEPR (LEPR-e) formu vardır (96).

LEPR-b reseptörü "en uzun form" dur ve çoğu durumda bu izoformdaki mutasyonlar ciddi obeziteye neden olur. Reseptörün bu formu birkaç organda bulunur, ancak en önemlisi, hipotalamik ve diğer beyin sapı çekirdekleri de dahil olmak üzere beynin bölgelerinde bulunur.
Hem LEP hem de LEPR'de obeziteye yol açabilecek bir dizi patojenik mutasyon bildirilmiştir (97). LEPR-b ayrıca bağışıklık sisteminin hücrelerinde exprese edilir ve bağışıklık fonksiyonunu, en önemlisi Tip 1 / Tip 2 T yardımcı (Th1 / Th2) hücre dengesini düzenler. Ayrıca, üreme fonksiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunduğu hipotalamik-hipofiz-gonadal eksende de exprese edilir.

Büyük yağ hücreleri küçük olanlardan daha fazla leptin üretir ve serum leptin konsantrasyonları yeni doğan bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde genel vücut yağ içeriği ile yüksek oranda ilişkilidir (98). Leptin mRNA ve adipositlerin leptin salgılaması, açlık sırasında hızla azalır; dolaşımdaki leptin seviyeleri, bir gün içinde taban çizgisinin yaklaşık yüzde 50'sine ve üç gün içinde taban çizgisinin yaklaşık yüzde 20'sine, VKİ herhangi bir önemli değişiklik olmadan düşer (99).

Suprafizyolojik dozlarda leptin eksikliği olan veya normal-leptin ve normal ağırlıktaki deney hayvanlarına eksojen leptin uygulamasıyla gıda alımı azaltılır, ancak hayvanlar obez hale geldiğinde, obez hayvanlar hem suprafizyolojik hem de farmakolojik leptine dozlarına tolerans geliştirir. Kronik olarak daha yüksek leptin seviyelerine (yağ kütleleriyle orantılı) maruz kalan obez insanlar, suprafizyolojik dozlarda uygulandığında bile eksojen leptine karşı dirençlidir veya toleranslıdır (100).

Leptin, gıda alımını çeşitli şekillerde azaltır. Hipotalamusta, gıda alımının en güçlü uyarıcılarından biri olan nöropeptit Y'nin (NPY) ekspresyonunu azaltır. Ek olarak, proopiomelanokortin (POMC) mRNA gibi anoreksijenik nöropeptitlerin içeriği arttırılır (101). Son olarak, POMC geninin translasyon sonrası ayrılması ile üretilen alfa-melanosit uyarıcı hormon (alfa-MSH), gıda alımını engeller (102).

VKİ ve vücut yağı, hem leptin üretimi hem de dolaşımdaki konsantrasyonlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Düzenli gıda alımı koşulları altında, leptin konsantrasyonları yağ dokusu oranını ve enerji rezervlerinin durumunu beyne ve diğer organlara iletir. Aşırı yeme, vücut yağ depolarındaki herhangi bir değişiklikten çok önce, 12 saat içinde serum leptin konsantrasyonlarını yaklaşık yüzde 40 arttırır. Aksine, normal kilolu ve obez kişilerde açlık, serum leptin konsantrasyonlarını 48 saat içinde yüzde 60 ile 70 oranında ve üç gün içinde

yaklaşık yüzde 80 oranında azaltır (103). Bu da leptinin sadece uzun süreli enerji depolarının bir göstergesi olarak değil, aynı zamanda enerji alımındaki akut değişikliklerin bir göstergesi olarak da işlev gördüğünü gösterir.

Serbest leptin, kan beyin bariyeri tarafından korunmayan merkezi sinir sisteminin alanlarına sınırsız erişime sahiptir, oysa MSS'nin diğer bölgelerine erişimi, MSS'e leptin taşıyıcısı işlevini gören leptin reseptörünün kısa formunun expresyonuna bağlıdır ve dolaşımdaki yüksek leptin seviyelerinde doygunluğa ulaşır.

Vücut yağ içeriği ile korelasyona ek olarak, leptinin diğer özellikleri şunlardır:

Çocukluk döneminde, özellikle hızlı kilo artışı gösteren çocuklarda ve kız cinsiyette belirgin olmak üzere serum konsantrasyonlarında bir artış gösterir. Yükselmiş serum leptin konsantrasyonları erken ergenlik başlangıcı ile de ilişkilidir (104). Ergenlikten sonra, erkeklerde yükselen testosterona yanıt olarak seviyeleri düşmeye başlar, ancak kadınlarda östrojenlere yanıt olarak yükselmeye devam eder (105).

Kadınlarda serum leptin konsantrasyonları erkeklerden daha yüksektir ve hamile kadınlar hamile olmayan kadınlardan daha yüksek konsantrasyonlara sahiptir (104). Östrojenler leptin düzeylerini arttırırken, androjenler leptin düzeylerini düşürür.

Plasenta ve anne sütü leptin kaynaklarıdır (106).

Konsantrasyonlar normal kişilerde ve aynı ağırlıkta tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda benzerdir, ancak hiperinsülinemi adipositlerde glikoz kullanımını ve leptin üretimini arttırır (107).

Serum leptin konsantrasyonlarının günlük ritmi vardır, değerler gecenin ortasında gündüze göre yüzde 20 ile 40 daha yüksektir (108). Pik öğünlerin zamanlamasındaki değişimlere paralel olarak değişir.

Leptin'in enerji dengesi üzerindeki etkileri öncelikle MSS düzeyinde gerçekleşir, ancak perifer üzerinde de etkiler vardır. Leptin, kemik üzerinde, östrojen ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 [IGF-1] seviyelerini artırarak veya dolaşımdaki kortizol seviyelerini azaltarak hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir (109).

Leptin ayrıca beslenme durumunu bağışıklık fonksiyonuyla ilişkilendirir. Uzun süreli negatif enerji dengesi veya kaşeksi sırasında leptin konsantrasyonlarındaki azalma, bağışıklık fonksiyonunun bozulmasına ve daha spesifik olarak Tip 1 / Tip 2 (Th1 / Th2) hücrelerinin

dengesizliğine neden olur (95). Ek olarak, konjenital leptin eksikliği olan bireylerde CD4 hücrelerinde azalma ve T hücre üretiminde azalma vardır (110). Bu durum, çocukluk çağı enfeksiyonlarındaki yüksek leptin oranlarıyla tutarlı bir tablo çizer.

Leptin replasman tedavisi, son derece düşük leptin seviyeleri olan ve obezite ile sonuçlanan leptin gen mutasyonları olan hastalarda etkilidir (108). Obez insanların büyük çoğunluğunda problem leptin eksikliği değildir. Serum leptin konsantrasyonları yükselir ve vücut yağ miktarlarıyla doğrudan ilişkilidir. Yüksek leptin seviyeleri göz önüne alındığında, eksojen leptine direnç beklenir (99). Bir çalışmada, leptin uygulaması kilo kaybına neden olmazken, başka bir doz yükseltme çalışmasında, leptin bazı obez bireylerde kilo kaybına yardımcı oldu, ancak etki mütevazı idi (111).

Obez bireylerin kandaki leptin düzeyinin yüksek olmasına rağmen kilolu olmaları leptin rezistansına bağlanmaktadır (112). Leptin plazma ve diğer dokularda radioimmünoassay yöntemi ile ölçülebilir ve normal sağlıklı bireylerdeki leptinin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml aralığındadır (113). Leptinin yarı ömrü yaklaşık yarım saattir. Öğünlerden 2-3 saat sonra pulsatil bir şekilde salgılanır. Günün erken saatlerinde leptin seviyesi pik yaparken öğleden sonra minimum düzeye iner (114, 115).

2.3.2. Triptofan

Triptofan, özellikle MSS de olmak üzere, insanda birçok fizyolojik prosese katılan esansiyel bir amino asittir. İnsanda plazmadaki normal aralığı 25-73 μmol/l'dir (116). Beyindeki serotonin sentezi dolaşımdaki triptofan varlığına bağlıdır. Özellikle iki farklı belirgin yolu vardır, methoxyindole ya da 5-HT yolağı; ve oksidatif ya da TRYCAT yolağı. Methoxyindole yolunun iki ana ürünü, serotonin ve melatonindir. Burada triptofan, serotonin (5-HT) sentezindeki hız kısıtlayıcı basamakta, triptofan hidroksilaz ile 5-HT ye dönüştürülür. 5-HT seviyeleri, melatonin sentezi için de sınırlayıcı faktördür.

Oksidatif yolda ise sonuç, nikotinamid üretimi ve glutarat yoluyla enerji elde edimidir. Bu yolun ilk basamağında TRP, triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) ve IDO enzimleri tarafından kynurenine dönüştürülür. Sonrasında, MSS ve periferik organlarda önemli biyolojik etkileri olan diğer metabolitler de üretilir.

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. Ek olarak, TRY plazma seviyeleri, SSRI'lara cevabın belirleyicisi olabilir. Genellikle triptofan seviyelerinin normalleşmesi sonrasında serotonerjik antidepresanlara olumlu yanıt alınıyor (5).

Triptofanın periferal katabolizmasında temel enzim olan TDO, (triptofan 2,3-dioksijenaz) ağırlıklı olarak karaciğerdedir ve TRP fazlalığı ve glukokortikoidler, enzim aktivitesini artırır. Artmış TRP sentezi ve enerji talebi de TDO'nun çalışmasını artırır. Yapılan preklinik çalışmalarda, deksametazon tedavisinin TDO'yu aktifleştirip TRP seviyelerini düşürdüğü tespit edildi. Dolayısıyla, depresif hastalardaki TRP mevcudiyetindeki azalma metabolik süreçlerle açıklanmaktadır.

Uzun süren glukokortikoid kullanımı olan hastalar ya da cushing hastalarının, kronik olarak TDO aktivitesi artar ve sıklıkla depresif semptomlar gibi nöropsikiyatrik bozukluklar gösterirler (117).

Triptofan diyetin önemli bir bileşenidir. Triptofan ayrıca protein sentezinde anahtar bir rol oynar; serotonin, melatonin, kinolinik asit, kynurenik asit, triptamin gibi biyolojik olarak aktif bileşiklerin ve ayrıca nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) gibi elektron transfer reaksiyonu (metabolizmanın redoks dengesi) için önemli koenzimlerin öncüsüdür.

Birçok farklı hastalık ve bozukluk, triptofan ve metabolitleri ile ilişkilendirilmiştir. Trp metabolizmasında artış veya azalmış diyetle alım veya emilim gibi durumlarda düşük triptofan düzeylerinin yan etkileri, farklı patoloji tiplerinde gözlenmiştir. Bunlara örnek olarak; Premenstrüel sendrom (PMS) (triptofan, Trp katabolizmasının artmış aktivasyonunda rol oynar), pellegra (öncüsü triptofan olan niasin eksikliğinden kaynaklanır), kronik böbrek hastalığı (kynurenin yolunda triptofan metabolizmasında değişiklikler gözlenir), Çölyak hastalığı (triptofanın beyne ulaşılabilirliği düşük, özellikle depresyonlu hastalarda), Parkinson hastalığı (büyük nötral amino asit triptofan ile rekabet eder), ruhsal bozukluklar (sonucu düşük serotonin mevcudiyeti olan düşük triptofan düzeyleri), uyku bozuklukları (serotoninden sentezlenen anormal melatonin seviyesi), şizofreni (bozuk serotonin iletimi), bulimia ve anoreksiya (triptofan deplesyonu) verilebilir.

Stres hormonları ve TRP; TDO sentezini ve aktivasyonunu indüklerken, IDO proinflamatuar, interferon-gama (IFN-y), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve Th-1 tipi sitokinlerle indüklenebilir. IDO, TDO'nun indüksiyonuna neden olan aktiviteyi baskılar ve bunun tersi, kynurenin'in triptofana oranı IDO aktivitesi hakkında bilgi verir. İmmun sistemin

kronik inflamasyonunun neden olduğu İDO aktivitesinin upregülasyonu, obezite ve ilişkili metabolik sendromun başlaması ve yayılmasında önemli bir faktör olabilir (118).

Triptofan seviyeleri ve dolayısıyla dolaşımdaki biyoyararlanımı, son raporlar triptofan fazlalığının bilişselliği iyileştirmek yerine bilişe zarar verdiğini öne sürdüğü için doğrudan biliş ve ruh hali iyileşmeleriyle bağlantılı görünmemektedir (119). Diğer tarafta, yetersiz beslenmeden kaynaklanan Triptofan eksikliği merkezi ve periferik serotoninerjik yolakları etkileyebilir, ancak besin kaynaklı bazı diğer hormonal moleküller bu eksikliğin bir kısmını kurtarabilir (120). Serotonerjik disfonksiyon ile panik, depresyon, saldırganlık ve intihar belirtileri ilişkilendirilmiştir. Serotonin sistemi sadece çeşitli psikiyatrik bozukluklarda yer almaz, tokluğun düzenlenmesinde rol oynadığı için, serotonin aktivitesinin anoreksiya nervoza gibi yeme bozukluklarının patofizyolojisinde önemli olabileceği sonucuna varılabilir.

Obezitenin temel belirleyicileri hem aşırı beslenme hem de fiziksel egzersiz eksikliği olabilir. Diyetle ilgili basit akıl yürütme, aşırı gıda alımının, triptofan ve triptofan öncüllerinin aşırı alımına yol açabileceğini düşündürmelidir. Ayrıca, Triptofan kalori alımı düzenlenmesinden sorumludur (121). Son veriler obezitenin triptofan ve tirozin (Tyr) metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Daha önce bildirildiği gibi, bu bileşikler nöropsikiyatrik semptomlarda da rol oynar. Triptofan metabolizmasının birincil yolu kynurenin yolu olduğundan ve indoleamin -2,3 dioksijenaz (IDO) yolun ilk enzimi olduğundan, IDO'yu uyaran bu proenflamatuar moleküller obeziteye neden olabilir veya onları şiddetlendirebilir (122). Fazla kilolu yetişkinlerde Strasser ve ark. (2015), iki haftalık kalori kısıtlamalı kilo verme diyetinin (CRAWLS) dolaşımdaki leptinin düzeyleri ve diğer inflamatuar biyobelirteçler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Aşırı kilolu yetişkinlerde triptofan ve enflamatuar biyobelirteçlerin kısa süreli diyet etkilerini değerlendirirken, (Strasser ve diğerleri, 2015), serotoninin doğal öncülünden biyosentezinde bir bozulma bulmuşlardır. Bu bozulma, çalışmada görülen duygudurum bozukluklarına karşı artan duyarlılık ve karbonhidrat özlemi ile ilişkili olabilir.

Strasser ve ark. (2015) tarafından yapılan araştırmada, dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarının azaltılması insülin duyarlılığını, kan basıncını ve kan lipit düzeylerini iyileştirebildi. TRP ve KYN konsantrasyonları düşük kalorili diyet grubu için % 15 ve 17, çok düşük kalorili diyet grubu için % 21 ve 16 oranında azalırken, leptin % 46 oranında azalmıştır.

Triptofanın ulaşılabilirliğinin artmasıyla, serotonin üretimi artabilir ve aşırı kilo ile mücadele eden insanlarda depresyon semptomlarını azaltabilir. Bu yüzden triptofan takviyesi, kontrolsüz kilo alımının tedavisinde çok yararlı olabilir veya nöropsikiyatrik semptomları önleyebilir. Obez hastalarda kilo kaybının, triptofan alım/biyoyararlanım oranındaki değişiklikleri ve obezitedeki immun sistemi ve inflamasyonu tetikleyen sinyalleri engellediği gerçeğine rağmen, bariatrik cerrahi ile müdahale edilmiş obez hastalarda bu oranda veya bağışıklık belirteçlerinde azalma bulunmadı (123).

Bilim adamları, serotonin seviyeleri, kronik immun aktivasyon ve obezitede düşük IDO aracılı triptofan arasında potansiyel patojenik bağlantıların bulunduğunu belirtmişlerdir. Bağışıklık aktivasyonu ve sistemik inflamasyon, obezite komorbiditesi ile ilişkilidir, aynı zamanda yağ dokusunda sentezlenmiş ve salınan proenflamatuar sitokinlerle (TNF-α, INF-y, leptin ve diğer hormonlar gibi) bağlantılıdır.

İDO morbid obez hastalarda triptofan plazma düzeylerini düşürebilir. Serotonin üretimi, triptofan metabolik değişiklikleri ile azaltılabilir ve bu da depresyona, ruh hali rahatsızlıklarına ve artan kalori alımına ve son olarak obeziteye yol açan tokluk hissinin hasarlanmasına katkıda bulunabilir.

Obezitenin, diyetle alımdan veya hastanın kilo vermesinden bağımsız olarak plazmada düşük bir triptofan konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124, 125). Daha önce belirtildiği gibi, Triptofan 5 hidroksitriptamin (5HT, serotonin) biyosentezinin öncüsüdür. Serotonin, tokluk ve açlık dengesine katkıda bulunan bir nörotransmitter ve biyokimyasal düzenleyicidir. Yeme eylemi sırasında ortaya çıkan tat alma bilgileri, genellikle ödül merkezi olarak kabul edilen nükleus accumbens'e iletilir. Bu, "ödül mediatörleri" olarak adlandırılan serotonin ve opiatların salınmasına veya upregülasyonuna yol açar. Benzer şekilde, iştahı kontrol eden nöronlar özel beyin bölgelerine bağlıdır. Aşırı yeme ve obezite, bastırılmış tokluk nedeniyle yemek için harcanan sürenin uzatıldığı, lezzetli yiyeceklerin de dahil olduğu diyetin sonuçlarıdır. Bu bağlamda, nörotransmitter olan serotonin, bir tokluk sinyali olarak gıda alımının kontrolünde yer alabilir. Bu işlem ayrıca, hipotalamusta meydana gelen Nöropeptid Y'nin ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla, açlığı azaltma ve vücut yağlanmasının kontrolünden sorumludur. Ayrıca, serotoninin spesifik olarak yağ ve/veya karbonhidrat alımını düzenlediği bulunmuştur (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TİPİ

Araştırma tanımlayıcı, kesitsel bir çalışmadır. Arastırmamızın çalısma grubunu, 1 Temmuz 2019-31 Aralık 2019 SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine basvuran 18 yaş ve üzeri, VKİ 25 ve üzeri hastalar oluşturmaktadır.

Hastalardan çalısma öncesinde aydınlatılmış onamları alındı. Leptin ve triptofanın serum konsantrasyonu, sırasıyla ELISA (Enzyme-linkedimmunosorbent assay) ve LCMS (Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi) ile analiz edildi. Çalısma verileri; Sosyodemografik Veri Toplama Formu, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği kullanılarak toplandı. İstatıksiksel sonuçlar SPSS 22.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalısmaya 88 hasta dahil edildi.

KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından 22.03.2019 tarihli karar ile yapılması onaylanan çalışma 1 Temmuz 2019 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğinde yürütüldü.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri:

18 yaş ve üzeri olmak ve BMİ 30 kg/m2 ve üzerinde veya 25- 29.9 kg/m^2 arasında olmak

3.2.2. Dışlama Kriterleri:

BMI(vücut kitle indeksi)<25 kg/m^2 olanlar,

Kontrole gelemeyecek olan hastalar,

Malignite öyküsü olanlar,

Son 3 ay içerisinde majör cerrahi operasyon geçiren hastalar

Antidiyabetik ve antilipidemik ilaç kullananlar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Anketi

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini içeren 14 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı.

Çalışmaya katılanların ağırlıkları standart baskül ile ölçüldü. Boyları ayakkabıları çıkartılarak boy ölçer ile ölçüldü. Bel çevreleri mezura ile cm cinsinden ölçüldü. Vücut kitle indeksi VKİ = ağırlık(kg)/boy²(m^2) formülü ile hesaplandı. Çıkan sonuç DSÖ'nün sınıflandırmasına göre; 18,5 kg/m2 'in altında ise zayıf, 18,5 – 24,9 kg/m2 arası ise normal, 25,0 – 29,9 kg/m2 arası ise fazla kilolu, 30,0 kg/m2 ve üstü ise obez olarak gruplandırıldı (DSÖ 2020).

Hastaların kullandığı diyabet, hiperlipidemi ve diğer ilaçları kişinin çalışmaya alınma kriterlerine sahip olup olmadığını belirlemek için sorgulandı.

Amerika'da sigara içme özelliklerinin sorgulanma ve tasnifinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde kullanılan Prochaska ve ark'nın yapmış olduğu formun Türkçe versiyonu kullanıldı (Prochaska ve ark 1983). Aktif içicilere kaç yıldan beri sigara kullandığı, günde kaç tane sigara içtiği sorgulandı. Sigarayı bırakmış kişilere de kaç yıl sigara kullandığı, günde kaç tane sigara içtiği ve sigarayı bırakalı kaç ay olduğu sorgulandı. Günde içtiği sigara paket miktarı ile kaç yıldır sigara içtiği sayısal olarak çarpılarak paket-yıl miktarı hesaplandı.

Kişilerin ne kadar sıklıkla egzersiz yaptıkları sorgulandı. Haftada bir, haftada 2-3 gün, ayda birkaç gün yapmalarına ya da hiç yapmamalarına göre dört şekilde sınıflandırıldı.

Kan örnekleri (10 cc) 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, kit olarak Biotek marka ELx800 model Elisa reader ve Biotek marka ELx50 model yıkayıcı cihazlar ile sandwich ELISA (Enzyme-linkedimmunosorbent assay) yöntemi ile çalışılmıştır. Kitlerin menşei Çin, cihazların menşei USA'dır. İnsan leptin kiti üretici protokolüne göre kullanıldı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade

edildi. Çalışmamızda leptin cut off değeri ROC CURVE analizi yapılarak 3.37 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Triptofan düzeyleri ise, Japonya menşeili Shimadzu-8030 modeli bir cihazda LC-MS (Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi) yöntemiyle, İnhouse model olarak çalışılmıştır. Kit kullanılmamıştır. Sonuçlar μmol/l olarak ifade edilmiştir. Çalışmamızda yapılan ROC CURVE analizi sonucu triptofan cut off değeri 55.3250 μmol/l olarak belirlenmiştir.

3.3.2. Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği

3.3.2.1. Beck depresyon ölçeği:

Bu ölçek Beck ve ark. 1961'de geliştirilmiştir (126). 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 (127). 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 (126).

3.3.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği:

Bu ölçek Beck ve ark. 1988 yılında geliştirilmiş (128), Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve ark. 1998 yılında yapılmıştır (129). 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. Çalışmamızda cut off değeri 16 olarak alınmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

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 analizi kullanıldı. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak kontrol edildi. Parametrik testlerden, student-t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Kategorik yapıdaki verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi square) testi kullanıldı. Çalışmanın istatiksel anlamlılığı için $p < 0.05$ olarak alındı. Tüm analizler % 95 güven aralığında yapılmıştır.

4. 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 (min:18, max:74), ortanca değeri ise 46 yıl olarak bulundu. Çalışmamıza alınan hastaların VKİ ortalaması 31.50±4.52 (min:25.15, max:50.07), ortanca değeri ise 30 kg/m2 idi. Çalışmamıza alınan hastaların VKİ' leri Dünya Sağlık Örgütünün öngördüğü şekilde kategorize edildi. Hastaların %43.2'sinin (n=38) VKİ'si 25-29.9 arasında (fazla kilolu), %56.8'inin (n=50) 30 kg/m^2 ve üstü (obez) 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. Evli olmayanların yüzdesi toplam %18.1 (n=16) idi. Çalışmamıza alınan hastaların %44.3'ü (n=39) ev hanımı, %21.6'sı (n=19) emekli, %13.6'sı (n=12) memur, %6.9'u (n=6) esnaf-serbest meslek (SM), %13.6'sı (n=12) özel sektörde çalışmakta idi. Çalışmamıza alınan hastaların %27.3'ünün (n=24) gelir düzeyi kötü, %45.4'ünün (n=40) gelir düzeyi orta, %27.3'ünün (n=24) gelir düzeyi iyi idi. Çalışmamıza alınan 88 hastanın leptin düzeyi ortalaması 4.91±4.16 (min:2.38, max:25.18), ortanca değeri 3.37 ng/ml olarak bulundu. ROC CURVE analizi ile bulunan cut off değerine göre ayrılan hastaların %50'sinin (n=44) leptin düzeyi <3.37ng/ml, %50'sinin (n=44) leptin düzeyi 3.37 ng/ml ve üzerinde idi. Hastaların triptofan düzeyi ortalaması 57.72±15.78 (min:25.46, max:114.50), ortanca değeri ise 55.3250 μmol/l idi. ROC CURVE analizi ile bulunan cut off değerine göre ayrılan hastaların %48.9'unun (n=43) triptofan düzeyi <55.3250 μmol/l, %51.1'inin (n=45) triptofan düzeyi 55.3250 μmol/l ve üzeri idi. Beck depresyon ölçeği 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. Beck anksiyete ölçeği 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**).

Tablo 1. Hastaların Sosyo-demografik ve Klinik Özellikleri (*n=88*)

Sosyo-demografik Özellikleri	Kategori	n	%
Cinsiyet	Kadın	54	61,4
	Erkek	34	38,6
Yaş Ort.∓SS (min-max), ortanca	45,67∓13,69 (18-74), 46,0		
Yaş Kategorik	< 46 yaş	44	50,0
	≥ 46 yaş	44	50,0
VKİ Ort.∓SS (min-max), ortanca	31,50∓ 4,52 (25,15-50,07), 30,0		
VKİ Kategorik	Fazla Kilolu	38	43,2
	Obez	50	56,8
Eğitim	İlköğretim	46	52,2
	Lise	16	18,2
	Üniversite	26	29,6
Medeni Durum	Evli Olanlar	72	81,9
	Evli Olmayanlar	16	18,1
Meslek	Ev Hanımı	39	44,3
	Emekli	19	21,6
	Memur	12	13,6
	Özel Sektör	12	13,6
	Esnaf ve SM	6	6,9
Gelir Durumu	Kötü	24	27,3
	Orta	40	45,4
	İyi	24	27,3
Leptin Ort∓SS (min-max), ortanca	4,91∓ 4,16 (2,38-25,18), 3,37		
Leptin Düzeyleri	< 3,37 ng/mL	44	50,0
	≥ 3,37 ng/mL	44	50,0
Triptofan Ort∓SS (min-max), ortanca	57,72∓ 15,78 (25,46-114,50), 55,3250		
Triptofan Düzeyleri	< 55,3250 µmol/l	43	48,9
	≥ 55,3250 µmol/l	45	51,1
BDÖ Sınıflaması	< 17 puan	70	79,5
	≥ 17 puan	18	20,5
BAÖ Sınıflaması	< 16 puan	55	73,9
	≥ 16 puan	23	26,1
Toplam		88	100

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma; SM:Serbest meslek; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; 0-9 puan: normal; 10-16 puan: hafif düzeyde depresyon; 17-29 puan: orta düzeyde depresyon; 30-63 puan: şiddetli düzeyde depresyon; BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği; 0-7 puan: normal; 8-15 puan: hafif düzeyde anksiyete; 16-25 puan: orta düzeyde anksiyete; 26-63 puan: şiddetli düzeyde anksiyete.

Hastaların leptin ve triptofan kan düzeyleri ile, VKİ, triptofan, BDÖ, BAÖ, SKB, DKB, kilo, bel çevresi arasında yaptığımız korelasyon analizinde, triptofan düzeyi ile SKB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf korelasyon (r=0.232, p=0.030), triptofan düzeyi ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde 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**).

Tablo 2: Hastaların biyokimyasal parametrelerinin korelasyon analizi

	Leptin		**Triptofan**	
Parametreler	**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	**0.030**
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: Diastolik kan basıncı.

Hastaların triptofan düzeylerinin sosyo-demografik ve bazı diğer özelliklere göre değerlendirilmesi Tablo 3'te verilmiştir. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l altında olan

hastaların %69,8'i (n=30) kadın, %30,2'si (n=13) erkekti. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %53.3'ü (n=24) kadın, %46,7'si (n=21) erkekti. Cinsiyet durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0,086). Çalışmaya alınan triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %55,8'i (n=24) 46 yaşın altında, %44,2'si (n=19) 46 yaş ve üzerinde bulundu. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün üzerinde olan hastaların %44,4'ü (n=20) 46 yaşın altında, %55,6'sı (n=25) 46 yaş ve üzerinde tespit edildi. Yaş gruplarına göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,197). Gelir durumu triptofan düzeylerine göre karşılaştırıldığında, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %30,3'ünün (n=13) gelir durumu iyi, %39,5'inin (n=17) gelir durumu orta, %30,2'sinin (n=13) gelir durumu kötü olarak bulundu. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün üzerinde olan hastaların %24,5'inin (n=11) gelir durumu iyi, %51,1'inin (n=23) gelir durumu orta, %24,4'ünün (n=11) gelir durumu kötü olarak tespit edildi. Gelir düzeylerine göre triptofan düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,638). Eğitim durumuna göre triptofan düzeyi karşılaştırıldığında, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %53,5'i (n=23) ilköğretim, %14 'ü (n=6) lise, %32,6 'sı (n=14) üniversite mezunu olarak bulundu. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %51,1'i (n=23) ilköğretim, %22,2'si (n=10) lise, %26,7'si (n=12) üniversite mezunu olarak tespit edildi. Eğitim durumlarına göre triptofan düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,775). Medeni durum ile triptofan düzeyleri karşılaştırıldığında, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %88,4'ü (n=38) evli, %11,6'sı (n=5) evli değildir. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %75,6'sı (n=34) evli, %24,4'ü (n=11) evli değildir. Medeni duruma göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,099). Devamlı ilaç kullanımı durumuna göre triptofan düzeyleri değerlendirildiğinde, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %20,9'u (n=9) devamlı ilaç kullanıyor, %79,1'i (n=34) devamlı ilaç kullanmıyordu. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %26,7'si (n=12) devamlı ilaç kullanıyor, %24,4'ü (n=11) kullanmıyordu. Devamlı ilaç kullanma durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,528). Sigara kullanma durumuna göre triptofan düzeyleri incelendiğinde, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %14'ü (n=6) sigara kullanıyor, %76,7'si (n=33) kullanmıyor, %9,3'ü (n=4) bırakmış durumda idi. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %35,6'sı (n=16) sigara kullanıyor, %53,3'ü (n=24) kullanmıyor, %11,1'i (n=5) ise bırakmış idi. Sigara kullanım durumlarına göre triptofan düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur (p=0,049). Psikiyatrik tedavi alma durumu triptofan düzeylerine göre karşılaştırıldığında, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %9,3'ü (n=4) psikiyatrik tedavi almış, %90,7'si (n=39) almamıştı. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %24,4'si (n=11) psikiyatrik tedavi almış, %75,6'sı (n=34) almamıştı. Psikiyatrik tedavi alma durumuna göre triptofan düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.059). VKİ kategorilerine göre triptofan düzeyleri karşılaştırıldı. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %48,8'i (n=21) fazla kilolu, %51,2'si (n=22) obez idi. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %37,8'i (n=17) fazla kilolu, %62,2'si (n=28) obez idi. VKİ kategorilerine göre değerlendirildiğinde triptofan düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,295). BDÖ sonuçlarına göre triptofan düzeyleri karşılaştırıldığında, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %83,7'sinin (n=36) BDÖ 17 puanın altında, %16,3'ünün (n=7) BDÖ 17 puan ve üzerinde idi. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %80'inin (n=36) BDÖ 17 puanın altında, %20'sinin (n=9) BDÖ 17 puan ve üzerinde idi. BDÖ sonuçlarına göre bakıldığında, triptofan düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,651). BAÖ sonuçlarına göre triptofan düzeyleri karşılaştırıldığında, triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ün altında olan hastaların %83,7'sinin (n=36) BAÖ 16 puan altında, %16,3'ünün (n=7) BAÖ 16 puan ve üzerinde idi. Triptofan düzeyi 55,3250 μmol/l ve üzerinde olan hastaların %68,9'unun (n=31) BAÖ 16 puan altında, %31,1'inin (n=14) BAÖ 16 puan ve üzerinde idi. BAÖ sonuçlarına göre triptofan düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,103) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Triptofan Düzeylerinin Sosyo-demografik ve Bazı Özelliklerle Karşılaştırılması

		Triptofan Düzeyi					
Değişken	**Kategori**	**<55,3250 µmol/l**		**>55,3250 µmol/l**			
		n	***%***	***n***	***%***	***x^2***	***p***
Cinsiyet	Kadın	30	69,8	24	53,3	2,505	0,086
	Erkek	13	30,2	21	46,7		
Yaş Grupları	< 46 Yaş	24	55,8	20	44,4	1,137	0,197
	≥ 46 Yaş	19	44,2	25	55,6		
Gelir	İyi	13	30,3	11	24,5	1,694	0,638
	Orta	17	39,5	23	51,1		
	Kötü	13	30,2	11	24,4		
Eğitim Durumu	İlköğretim	23	53,5	23	51,1	1,109	0,775
	Lise	6	14,0	10	22,2		
	Üniversite	14	32,6	12	26,7		
Medeni Durum	Evli Olanlar	38	88,4	34	75,6	2,428	0,099
	Evli Olmayanlar	5	11,6	11	24,4		
Devamlı ilaç kullanımı	Evet	9	20,9	12	26,7	0,398	0,528
	Hayır	34	79,1	33	73,3		
Sigara Kullanımı	Evet	6	14,0	16	35,6	6,035	**0,049**
	Hayır	33	76,7	24	53,3		
	Bıraktım	4	9,3	5	11,1		
Psikiyatrik Tedavi	Alan	4	9,3	11	24,4	3,566	0,059
	Almayan	39	90,7	34	75,6		
VKİ Kategorik	Fazla kilolu	21	48,8	17	37,8	1,096	0,295
	Obez	22	51,2	28	62,2		
BDÖ	< 17 puan	36	83,7	36	80,0	0,205	0,651
	≥ 17 puan	7	16,3	9	20,0		
BAÖ	< 16 puan	36	83,7	31	68,9	2,662	0,103
	≥ 16 puan	7	16,3	14	31,1		

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

Çalışmamıza katılan hastaların leptin düzeyleri ile sosyo-demografik 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 durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=1.000). Yaş grupları ile leptin düzeyleri karşılaştırıldığında, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olan hastaların %52.3'ü (n=23) 46 yaş altında, %47.7'si (n=21) 46 yaş ve üstünde idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %47.72si (n=21) 46 yaş altında, %52.3'ü (n=23) 46 yaş ve üstünde idi. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.670). Gelir durumuna göre leptin düzeyleri karşılaştırıldığında, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olan hastaların %27.3'ünün (n=12) gelir durumu iyi, %50'sinin (n=22) orta, %22.7'sinin (n=10) kötü idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olan hastaların %27.3'ünün (n=12) gelir durumu iyi, %40.9'unun (n=18) orta, %31.8'inin (n=14) kötü idi. Gelir durumlarına göre leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p=0.587). Eğitim durumuna göre leptin düzeyleri değerlendirildiğinde, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olanların %52.3'ü (n=23) ilköğretim, %22.7'si (n=10) lise, %25'i (n=11) üniversite mezunu idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %52.3'ü (n=23) ilköğretim , %13.6'sı (n=6) lise, %34.1'i (n=15) üniversite mezunu idi. Eğitim durumlarına göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.438). Medeni duruma göre leptin düzeyleri değerlendirildiğinde, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olan hastaların %90.2'si (n=37) evli, %9.8'i (n=4) evli değildi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %74.5'i (n=35) evli, %25.5'i (n=12) evli değildi. Medeni duruma göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.172). Devamlı ilaç kullanımı durumuna göre leptin düzeyleri değerlendirildi. Leptin düzeyi <3.37 ng/ml olan hastaların %18.2'si (n=8) devamlı ilaç kullanıyor, %81.8'i (n=36) kullanmıyordu. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %29.5'i (n=13) devamlı ilaç kullanıyor, %70.5'i (n=31) kullanmıyordu. Devamlı ilaç kullanımına göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.211). Sigara kullanımı ile leptin düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olanların %22'si (n=9) sigara kullanıyor, %68.3'ü (n=28) kullanmıyor, %9.8'i (n=4) bırakmış idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %27.7'si (n=13) sigara kullanıyor, %61.7'si (n=29) kullanmıyor, %10.6'sı (n=5) bırakmış idi. Sigara kullanım durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel

açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0.799). Psikiyatrik tedavi alma ve leptin düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olanların %18.2'si (n=8) psikiyatrik tedavi almış, %81.8'i (n=36) almamış idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %115.9'u (n=7) psikiyatrik tedavi almış, %84.1'i (n=37) almamış idi. Psikiyatrik tedavi almaya göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.777). VKİ kategorilerine göre leptini değerlendirdiğimizde, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olanların %38.6'sı (n=17) si fazla kilolu, %61.4'ü (n=27) obez idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %47.7'si (n=21) fazla kilolu, %52.3'ü (n=23) obezdi. VKİ kategorilerine göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.389). BDÖ düzeylerine göre leptin düzeylerine bakıldığında, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olan hastaların %84.1'inin (n=37) BDÖ puanı 17 puan altında, %15.9'unun (n=7) BDÖ puanı 17 puan ve üstünde idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %79.5'inin (n=35) BDÖ puanı 17 puan altında, %20.5'inin (n=9) BDÖ puanı 17 puan ve üstünde idi. BDÖ puanlarına göre değerlendirildiğinde leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.580). BAÖ puanlarına göre leptin düzeyleri incelendiğinde, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olanların %70.5'inin (n=31) BAÖ puanı 16 puan altında, %16.3'ünün (n=13) BAÖ 16 puan ve üstünde idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %81.8'inin (n=36) BAÖ puanı 16 puan altında, %18.2'inin (n=8) BAÖ 16 puan ve üstünde idi. BAÖ puanlarına göre değerlendirildiğinde leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.211). Triptofan düzeylerine göre leptin düzeylerini değerlendirdiğimizde, leptin düzeyi <3.37 ng/ml olan hastaların %48.9'unun (n=21) triptofan düzeyi <55.32 μmol/l, %51.1'inin (n=23) triptofan düzeyi >55.32 μmol/l ve üstünde idi. Leptin düzeyi >3.37 ng/ml olanların %50'sinin (n=22) triptofan düzeyi <55.32 μmol/l, %50'sinin (n=22) triptofan düzeyi 55.32 μmol/l ve üstünde idi. Triptofan düzeylerine göre leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.831) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Leptin Düzeylerinin Sosyo-demografik ve Bazı Özellikler ile Karşılaştırılması

		Leptin Düzeyi					
Değişken	**Kategori**	**< 3,37 ng/ml**		**> 3,37 ng/ml**			
		n	***%***	***n***	***%***	x^2	***p***
Cinsiyet	Kadın	27	61,4	27	61,4	0,000	1,000
	Erkek	17	38,6	17	38,6		
Yaş Grupları	< 46 Yaş	23	52,3	21	47,7	0,182	0,670
	≥ 46 Yaş	21	47,7	23	52,3		
Gelir	İyi	12	27,3	12	27,3		
	Orta	22	50,0	18	40,9	1,067	0,587
	Kötü	10	22,7	14	31,8		
Eğitim Durumu	İlköğretim	23	52,3	23	52,3		
	Lise	10	22,7	6	13,6	2,711	0,438
	Üniversite	11	25,0	15	34,1		
Medeni Durum	Evli Olanlar	37	90,2	35	74,5	5,003	0,172
	Evli Olmayanlar	4	9,8	12	25,5		
Devamlı ilaç kullanımı	Evet	8	18,2	13	29,5	1,564	0,211
	Hayır	36	81,8	31	70,5		
Sigara Kullanımı	Evet	9	22,0	13	27,7		
	Hayır	28	68,3	29	61,7	0,449	0,799
	Bıraktım	4	9,8	5	10,6		
Psikiyatrik Tedavi	Alan	8	18,2	7	15,9	0,080	0,777
	Almayan	36	81,8	37	84,1		
VKİ Kategorik	Fazla kilolu	17	38,6	21	47,7	0,741	0,389
	Obez	27	61,4	23	52,3		
BDÖ	< 17 puan	37	84,1	35	79,5	0,306	0,580
	≥ 17 puan	7	15,9	9	20,5		
BAÖ	< 16 puan	31	70,5	36	81,8	1,564	0,211
	≥ 16 puan	13	16,3	8	18,2		
Triptofan	< 55,3250	21	48,9	22	50,0	0,045	0,831
	≥ 55,3250	23	51,1	22	50,0		

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

Çalışmamıza aldığımız hastaların cinsiyete göre sosyo-demografik özellikleri, ilaç kullanımı, VKİ, triptofan ve leptin düzeyleri, BDÖ ve BAÖ sonuçlarını karşılaştırdığımız incelememiz Tablo 5'te verilmiştir. Cinsiyete göre yaş grupları değerlendirildiğinde, kadınların %53.7'si (n=29) 46 yaş altında, %46.3'ü (n=25) 46 yaş ve üstünde idi. Erkeklerin %44.1'i (n=15) 46 yaş altında, %55.9'u (n=19) 46 yaş ve üstünde idi. Cinsiyete göre yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.381). Cinsiyete göre gelir durumu değerlendirildiğinde, kadınların %24.1'inin (n=13) gelir durumu iyi, %46.3'ünün (n=25) gelir durumu orta, %29.6'sının (n=16) gelir durumu kötü idi. Erkeklerin %32.4'ünün (n=11) gelir durumu iyi, %44.1'inin (n=15) gelir durumu orta, %23.5'inin (n=8) gelir durumu kötü idi. Cinsiyete göre gelir durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.660). Hastalarda cinsiyete göre eğitim durumları incelendiğinde, kadınların %64.8'i (n=35) ilköğretim, %16.7'si (n=9) lise, %18.5'i (n=10) üniversite mezunu iken; erkeklerin 32.4'ü (n=11) ilköğretim, %20.6'sı (n=7) lise, %47.1'i (n=16) üniversite mezunu idi. Cinsiyete göre eğitim durumları arasına, kadınlarda ilköğretim mezunu olma ve erkeklerde üniversite mezunu olma durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu **(p=0.011)**. Cinsiyete göre medeni durumlar karşılaştırıldığında, kadınların %77.8'i (n=42) evli, %11.1'i (n=6) bekar, %11.1'i (n=6) dul veya boşanmış iken; erkeklerin %88.2'si (n=30) evli, %8.8'i (n=3) bekar, %2.9'u (n=1) dul veya boşanmış idi. Evli olmayanların yüzdesi toplam kadınlarda %22.2 (n=12), erkeklerde %11.8 (n=4) idi. Medeni durumlar arasında, cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı ilişki yoktu (p=0.216). Cinsiyete göre devamlı ilaç kullanımı durumu değerlendirildiğinde, kadınların %25.9'u (n=14) devamlı ilaç kullanıyor, %74.1'i (n=40) kullanmıyordu. Erkeklerin %20.6'sı (n=7) devamlı ilaç kullanıyor, %79.4'ü (n=27) kullanmıyordu. Cinsiyete göre devamlı ilaç kullanımı durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.567). Cinsiyet ve sigara kullanma durumları incelendiğinde kadınların % 79.6'sının (n=43) sigara kullandığı, %20.4'ünün (n=11) kullanmadığı; erkeklerin %41.2'sinin (n=14) sigara kullandığı, %32.4'ünün (n=11) kullanmadığı, %26.5'inin (n=9) bıraktığı görüldü. Kadınlarda bırakmış olan olgu yoktu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınlarda erkeklere göre sigara kullanma sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı **(p=0.000..,)**. Cinsiyete göre VKİ kategorilerinin dağılımı incelendi. Kadınların %40.7'si (n=22) fazla kilolu, %59.3'ü (n=32) obez iken, erkeklerin %47.1'i (n=16) fazla kilolu, %52.9'u (n=18) obez idi. Cinsiyete göre VKİ kategorileri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.560). Cinsiyet ve triptofan düzeyleri karşılaştırıldığında kadınların %55.6'sının (n=30) triptofan düzeyi <55.32 μmol/l, %44.4'ünün (n=24) triptofan düzeyi ≥ 55.32 μmol/l idi. Erkeklerin %38.2'sinin (n=13)

triptofan düzeyi <55.32 μmol/l iken, %61.8'inin (n=21) ≥55.32 μmol/l idi. Cinsiyete göre triptofan düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0113). Cinsiyete göre leptin düzeyleri değerlendirildiğinde, kadınların %50'sinin (n=27) leptin düzeyi <3.37ng/ml, %50'sinin (n=27) leptin düzeyi ≥3.37 ng/ml idi. Erkeklerin %50'sinin (n=17) leptin düzeyi <3.37 ng/ml, %50'sinin (n=17) leptin düzeyi ≥3.37 ng/ml idi. Cinsiyete göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=1.000). Cinsiyet ve BDÖ puanları değerlendirildiğinde kadınların %79.6'sının (n=43) BDÖ puanı 17 puan altında, %20.4'ünün (n=11) BDÖ puanı 17 puan ve üstünde iken, erkeklerin %85.3'ünün (n=29) BDÖ puanı 17 puan altında, %14.7'sinin (n=5) BDÖ puanı 17 puan ve üstünde idi. Cinsiyete göre BDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.502). Cinsiyet ve BAÖ puanları birlikte değerlendirildiğinde, kadınların %72.2'sinin (n=39) BAÖ puanı 16 puan altında, %27.8'inin (n=15) BAÖ puanı 16 puan ve üstünde iken, erkeklerin %82.4'ünün (n=28) BAÖ puanı 16 puan altında, %17.6'sının (n=6) BAÖ puanı 16 puan ve üstünde idi. Cinsiyete göre BAÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.278) (**Tablo 5**).

Tablo 5: Cinsiyete Göre Sosyo-demografik ve Diğer Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması *(n=88)*

Değişken	Kategori	Cinsiyet (n=88)				x^2	*p*
		Kadın		Erkek			
		n	*%*	*n*	*%*		
Yaş Grupları	< 46 Yaş	29	53,7	15	44,1	0,767	0,381
	≥ 46 Yaş	25	46,3	19	55,9		
Gelir	İyi	13	24,1	11	32,4	0,831	0,660
	Orta	25	46,3	15	44,1		
	Kötü	16	29,6	8	23,5		
Eğitim Durumu	İlköğretim	35	64,8	11	32,4	11,191	**0.011**
	Lise	9	16,7	7	20,6		
	Üniversite	10	18,5	16	47,1		
Medeni Durum	Evli Olanlar	42	77,8	30	88,2	1,534	0,216
	Evli Olmayanlar	12	22,2	4	11,8		
Devamlı ilaç kullanımı	Evet	14	25,9	7	20,6	0,327	0.567
	Hayır	40	74,1	27	79,4		
Sigara kullanımı	Evet	43	79,6	14	41,2	20,255	**0,000**
	Hayır	11	20,4	11	32,4		
	Bıraktım	-	-	9	26,5		
VKİ Kategorik	Fazla kilolu	22	40,7	16	47,1	0,339	0,560
	Obez	32	59,3	18	52,9		
Triptofan Düzeyi	< 55,32 μmol/l	30	55,6	13	38,2	2,505	0,113
	≥ 55,32 μmol/l	24	44,4	21	61,8		
Leptin Düzeyi	< 3,37 ng/mL	27	50,0	17	50,0	0,000	1,000
	≥ 3,37 ng/mL	27	50,0	17	50,0		
BDÖ	< 17 puan	43	79,6	29	85,3	0,450	0,502
	≥ 17 puan	11	20,4	5	14,7		
BAÖ	< 16 puan	39	72,2	28	82,4	1,179	0,278
	≥ 16 puan	15	27,8	6	17,6		

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

Çalışmamıza alınan hastaların vücut kitle indeksleri ile leptin ile triptofan düzeyleri, depresyon ile anksiyete durumlarının karşılaştırılması Tablo-6'da verilmiştir. Fazla kilolu gruptaki hastaların %44.7'sinin (n=17) leptin düzeyi <3.37 ng/ml, %55.3'ünün (n=21) leptin düzeyi ≥3.37 ng/ml iken, obez hastaların %54'ünün (n=27) leptin düzeyi <3.37 ng/ml, %46'sının (n=23) leptin düzeyi ≥3.37 ng/ml idi. VKİ kategorilerine göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.389). VKİ ile triptofan düzeyleri karşılaştırıldığında, fazla kilolu gruptaki hastaların %55.3'ünün (n=21) triptofan düzeyi <55.32 μmol/l, %44.7'sinin (n=17) triptofan düzeyi ≥55.32 μmol/l idi. Obez hastalarınsa %44'ünün (n=22) triptofan düzeyi <55.32 μmol/l, %56'sının (n=28) triptofan düzeyi ≥55.32 μmol/l idi. VKİ kategorilerine göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.295). VKİ kategorilerine göre BDÖ puanları incelendiğinde, fazla kilolu hastaların %81.6'sının (n=31) BDÖ puanı 17 puan altında, %82'sinin (n=41) BDÖ puanı 17 puan ve üstünde idi. Obez hastaların %18.4'ünün (n=7) BDÖ puanı 17 puan altında, %18'inin (n=9) BDÖ puanı 17 puan ve üstünde idi. VKİ kategorilerine göre BDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0.960). VKİ kategorileri ile BAÖ puanları birlikte incelendiğinde fazla kilolu hastaların %84.2'sinin (n=32) BAÖ puanı 16 puan altında, %70'inin (n=35) BAÖ puanı 16 puan ve üstünde iken, obez hasta grubunda hastaların %15.8'inin (n=6) BAÖ puanı 16 puan altında, %30'unun (n=15) BAÖ puanı 16 puan ve üstünde idi. VKİ kategorilerine göre BAÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.121) (**Tablo-6**).

Tablo 6. Vücut Kitle İndeksi ile Leptin, Triptofan Düzeyleri, Depresyon ve Anksiyete Durumlarının Karşılaştırılması

		Vücut Kitle İndeksi					
Değişken	**Kategori**	**Fazla Kilolu**		**Obez**			
		n	**%**	**n**	**%**	x^2	***p***
Leptin Düzeyi	< 3,37 ng/mL	17	44,7	27	54,0	0,741	0,389
	≥ 3,37 ng/mL	21	55,3	23	46,0		
Triptofan Düzeyi	< 55,3250 µmol/l	21	55,3	22	44,0	1,096	0,295
	≥ 55,3250 µmol/l	17	44,7	28	56,0		
BDÖ	< 17 puan	31	81,6	7	18,4	0,003	0,960
	≥ 17 puan	41	82,0	9	18,0		
BAÖ	< 16 puan	32	84,2	6	15,8	2,400	0,121
	≥16 puan	35	70,0	15	30,0		

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

Hastaların triptofan düzeyleri ile sosyo-demografik ve bazı diğer özelliklerin karşılaştırılması, farklı analizlerle değerlendirilmesi Tablo 7'de verilmiştir. Triptofan düzeyi kadınlarda ortalama 54.5 µmol/l çıkarken, erkeklerde bu ortalama 62.9 µmol/l olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir **(p=0,014)**. Yapılan analiz sonucunda erkek hastaların triptofan düzeyi ortalamaları kadın hastalara göre daha fazla olduğu sonucunda ulaşılmıştır. Medeni duruma göre triptofan düzeylerine bakıldığında, evli olan hastaların triptofan ortalaması 56.5 µmol/l, evli olmayanların ise 63.1 µmol/l olarak tespit edilmiştir. Medeni duruma göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0.136). Yaşa göre triptofan düzeylerine bakıldığında, 46 yaşın altında olan hastaların triptofan ortalaması 55.9 µmol/l, 46 yaş ve üzeri olan hastaların ise 59.5 µmol/l olarak tespit edilmiştir. Yaşa göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.291). Vücut kitle endeksine göre triptofan düzeylerine bakıldığında, fazla kilolu olan hastaların triptofan ortalaması 54.4 µmol/l, obez olan hastaların ise 60.2 µmol/l

olarak tespit edilmiştir. Vücut kitle endeksine göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.086). Devamlı ilaç kullanım durumuna göre triptofan düzeylerine bakıldığında, devamlı ilaç kullanan hastaların triptofan ortalaması 57.3 μmol/l, devamlı ilaç kullanmayan hastaların ise 57.9 μmol/l olarak tespit edilmiştir. Devamlı ilaç kullanım durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.889). Eğitim durumuna göre triptofan düzeylerine bakıldığında, ilköğretim ve altında eğitimi olan hastaların triptofan ortalaması 57 μmol/l, lise ve üzerinde eğitimi olan hastaların ise 58.5 μmol/l olarak tespit edilmiştir. Eğitim durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.643). Gelir durumuna göre triptofan düzeylerine bakıldığında, gelir durumu iyi olan hastaların triptofan ortalaması 57.4 μmol/l, gelir durumu orta olan hastaların triptofan ortalaması 58.4 μmol/l ve gelir durumu kötü olan hastaların ise 56.8 μmol/l olarak tespit edilmiştir. Gelir durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.926). Sigara kullanım durumuna göre triptofan düzeylerine bakıldığında, sigara kullanmayan hastaların triptofan ortalaması 56.3 μmol/l, sigara kullanan hastaların triptofan ortalaması 61.8 μmol/l ve önceden sigara kullanıp şu an bırakmış olan hastaların ise 56.6 μmol/l olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanım durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.380). Triptofan düzeyi psikiyatrik tedavi alan hastaların ortalama 67 μmol/l çıkarken, psikiyatrik tedavi almayan hastaların ortalaması 55.8 μmol/l olarak tespit edilmiştir. Psikiyatrik tedavi alma durumuna göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir **(p=0,012)**. Analiz sonucunda psikiyatrik tedavi alan hastaların triptofan düzeyi ortalamaları psikiyatrik tedavi almayan hastalara göre daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. BDÖ puanlarına göre triptofan düzeylerine bakıldığında, 17 puan altında değere sahip olan hastaların triptofan ortalaması 58.4 μmol/l, 17 puan ve üzerinde değere sahip olan hastaların ise 54.9 μmol/l olarak tespit edilmiştir. BDÖ puanlarına göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.401). BAÖ puanlarına göre triptofan düzeylerine bakıldığında, 16 puan altında değere sahip olan hastaların triptofan ortalaması 57.2 μmol/l, 16 puan ve üzerinde değere sahip olan hastaların ise 59.3 μmol/l olarak tespit edilmiştir. BAÖ puanlarına göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.584). (**Tablo 7**).

Tablo 7. Triptofan Düzeyleri

Değişkenler	Gruplar	Ortalama ± SD	t / F	p
Cinsiyet	Kadın	54.5±13.2	-2.508	**0.014**
	Erkek	62.9±18.2		
Medeni Durum	Evli	56.5±14.8	-1.505	0.136
	Evli Olmayan	63.1±19.3		
Yaş	< 46 Yaş	55.9±16.5	1.063	0.291
	≥ 46 Yaş	59.5±15		
VKİ	Fazla Kilolu	54.4±16.3	1.738	0.086
	Obez	60.2±15		
Devamlı İlaç Kullanımı	Evet	57.3±11.4	-0.140	0.889
	Hayır	57.9±17		
Eğitim Durumu	İlköğretim ve altı	57±15.7	-0.465	0.643
	Lise ve üstü	58.5±16		
Gelir Durumu	İyi	57.4±17.4	0.077	0.926
	Orta	58.4±16.2		
	Kötü	56.8±17.3		
Sigara Kullanımı	Hayır	56.3±16	0.980	0.380
	Evet	61.8±15.8		
	Bıraktım	56.6±14.5		
Psikiyatrik Tedavi Öyküsü	Evet	67±18.5	2.575	**0.012**
	Hayır	55.8±14.6		
BDÖ	< 17 Puan	58.4±15.8	-0.844	0.401
	≥ 17 Puan	54.9±15.9		
BAÖ	< 16 Puan	57.2±16.5	0.550	0.584
	≥ 16 Puan	59.3±13.8		

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

Hastaların leptin düzeylerinin sosyo-demografik ve bazı diğer özelliklere göre değerlendirilmesi Tablo 8'de verilmiştir. Leptin düzeyi kadınlarda ortalama 5.4 ng/ml çıkarken, erkeklerde bu ortalama 4.1 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0,169). Medeni duruma göre leptin düzeylerine bakıldığında, evli olan hastaların leptin ortalaması 4.3 ng/ml, evli olmayanların ise 7.5 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Medeni duruma göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir **(p=0.006)**. Evli olmayan hastaların leptin düzey ortalamaları, evli olan hastaların leptin düzey ortalamalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Yaşa göre leptin düzeylerine bakıldığında, 46 yaşın altında olan hastaların leptin ortalaması 5.4 ng/ml, 46 yaş ve üzeri olan hastaların ise 4.4 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Yaşa göre triptofan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.263). Vücut kitle endeksine göre leptin düzeylerine bakıldığında, fazla kilolu olan hastaların leptin ortalaması 4.8 ng/ml, obez olan hastaların ise 5 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Vücut kitle endeksine göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.844). Devamlı ilaç kullanım durumuna göre leptin düzeylerine bakıldığında, devamlı ilaç kullanan hastaların leptin ortalaması 5.5 ng/ml, devamlı ilaç kullanmayan hastaların ise 4.7 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Devamlı ilaç kullanım durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.498). Eğitim durumuna göre leptin düzeylerine bakıldığında, ilköğretim ve altında eğitimi olan hastaların leptin ortalaması 4.7 ng/ml, lise ve üzerinde eğitimi olan hastaların ise 5.1 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Eğitim durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.691). Gelir durumuna göre leptin düzeylerine bakıldığında, gelir durumu iyi olan hastaların leptin ortalaması 4.8 ng/ml, gelir durumu orta olan hastaların leptin ortalaması 4.2 ng/ml ve gelir durumu kötü olan hastaların ise 6 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Gelir durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.251). Sigara kullanım durumuna göre leptin düzeylerine bakıldığında, sigara kullanmayan hastaların leptin ortalaması 4.4 ng/ml, sigara kullanan hastaların leptin ortalaması 6.4 ng/ml ve önceden sigara kullanıp şu an bırakmış olan hastaların ise 4.6 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanım durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.166). Leptin düzeyi psikiyatrik tedavi alan hastaların ortalama 5.6 ng/ml çıkarken, psikiyatrik tedavi almayan hastaların ortalaması 4.8 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Psikiyatrik tedavi alma durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0,490). BDÖ

durumuna göre leptin düzeylerine bakıldığında, 17 puan altında değere sahip olan hastaların leptin ortalaması 4.9 ng/ml, 17 puan ve üzerinde değere sahip olan hastaların ise 5.2 ng/ml olarak tespit edilmiştir. BDÖ durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.791). BAÖ durumuna göre leptin düzeylerine bakıldığında, 16 puan altında değere sahip olan hastaların leptin ortalaması 5.1 ng/ml, 16 puan ve üzerinde değere sahip olan hastaların ise 4.5 ng/ml olarak tespit edilmiştir. BAÖ durumuna göre leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.613). (**Tablo 8**).

Tablo 8. Leptin Düzeyleri

Değişkenler	Gruplar	Ortalama ± SD	t / F	p
Cinsiyet	Kadın	5.4±5.1	1.387	0.169
	Erkek	4.1±1.7		
Medeni Durum	Evli	4.3±3.4	-2.841	**0.006**
	Evli Olmayan	7.5±6.2		
Yaş	< 46 Yaş	5.4±5.1	-1.127	0.263
	≥ 46 Yaş	4.4±3		
VKİ	Fazla Kilolu	4.8±4	0.198	0.844
	Obez	5±4.3		
Devamlı İlaç Kullanımı	Evet	5.5±4	0.680	0.498
	Hayır	4.7±4.3		
Eğitim Durumu	İlköğretim ve altı	4.7±4.2	-0.399	0.691
	Lise ve üstü	5.1±4.2		
Gelir Durumu	İyi	4.8±3.6	1.405	0.251
	Orta	4.2±2.5		
	Kötü	6±6.2		
Sigara Kullanımı	Hayır	4.4±3.1	1.833	0.166
	Evet	6.4±6.4		
	Bıraktım	4.6±1.8		
Psikiyatrik Tedavi Öyküsü	Evet	5.6±5.8	0.693	0.490
	Hayır	4.8±3.8		
BDÖ	< 17 Puan	4.9±3.9	0.266	0.791
	≥ 17 Puan	5.2±5.3		
BAÖ	< 16 Puan	5.1±4	-0.507	0.613
	≥ 16 Puan	4.5±4.6		

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

5. TARTIŞMA

Obezite bugün, tüm dünyada sıklığı giderek artan, en güncel sağlık problemlerinden biridir. Bu yüzden obezite ile komorbid durumlar da mevcut önemini daha da artırmıştır. Obezite ile birlikte görülen depresyon, anksiyete durumları ile leptin ve triptofan düzeylerinin ilişkisini araştırmış böyle bir çalışma, literatür taramasında şimdiye kadar bulunmamıştır. Bu çalışma bu anlamda yapılmış, obezitede bu komorbiditelerin hepsini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır.

Tanımlayıcı ve kesitsel olan bu çalışmaya, %61.4' ü kadın, %38.6'sı erkek toplam 88 hasta katılmıştır. Çalışmamızda, cinsiyete göre eğitim durumları incelendiğinde kadınlarda erkeklere göre eğitim düzeyi daha düşüktü. Ülkemizde az da olsa hala devam eden kadın ve kız çocuklarının eğitimindeki yetersizlik bu durumun sebebi olabilir. Çalışmamıza katılan kadınlarda sigara kullanma sıklığı, erkeklere göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Ülkemizde genellikle erkeklerde yüksek oranda görülen sigara kullanımının bu çalışmada kadınlarda daha sık bulunması, çalışmanın örnekleminin tüm ülkeyi temsil edecek büyüklükte ve homojenitede olmamasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamıza katılan hastalarda, leptin düzeylerinde cinsiyet ve yaş gruplarına göre anlamlı farklılık saptanmadı. Barchetta ve arkadaşları 2018'de yapılan bir çalışmada, leptin ile yaş ve leptin ile erkek cinsiyet arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (130). Bazı çalışmalarda yaş ile leptin düzeylerinin azaldığı gösterilmişse de son zamanlarda yaşlanma ile serum leptin düzeyinin arttığının gösterildiği ve bu görüşün çürütüldüğü çalışmalar da gerçekleştirilmiştir. Margetic ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada leptin düzeylerini kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulmuşlardır (104). Rosenbaum ve arkadaşları da erkeklere göre kadınlarda leptin seviyelerini yüksek olarak tespit etmişlerdir (131). Çalışmamızda leptinin bu parametrelerle anlamsız bulunmasının nedeni, alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu çelişkili sonuçlar aynı zamanda bize, leptin ve yaş ve cinsiyet ilişkisi ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda leptin ile gelir durumu ve eğitim seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, medeni durum ile leptin seviyesi istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir. Evli olmayanlarda evlilere göre leptin seviyesi daha yüksek saptanmıştır. Devamlı ilaç kullanımı, psikiyatrik tedavi almış olma/olmama, sigara kullanım durumları ile leptinin anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Farklı populasyonlardaki daha önce yapılmış çalışmalar sigara içmenin

daha düşük (132), değişmemiş (133) veya daha yüksek (134) 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 (135).

Yapılan analizlerde, leptin ile VKİ arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Monteleone ve arkadaşları 2004'te yayınladıkları bir derleme çalışmasında, leptin ile VKİ arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (136). Benzer şekilde, Becer ve arkadaşları, 2016'da yapılan çalışmalarında, obez olgularda, obez olmayanlara göre leptini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (137). Vücut yağı ve leptin düzeyleri arasındaki güçlü korelasyona rağmen, herhangi bir vücut yağı indeksinde leptin seviyelerinde büyük bir heterojenite vardır (138). Leptin seviyesinde temel faktör vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da, diğer bir çok faktör regülasyonda rol oynamaktadır. Prolaktin, insülin, glokokortikoidler, leptin üretimini uyarırken, somatostatin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruziyet ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etkilidir (112). 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 (139). Sato ve arkadaşları ise leptin ve triptofan plazma konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (140). 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 bulmamıştır (141). 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 (142). 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 (143). Her ne kadar leptinin antidepresif özelliklere sahip olduğu ileri sürülse de, depresyonu olan hastalarda leptin konsantrasyonları artmış olabilir ve bu da hiperleptinemi ve depresyon arasındaki belirgin tutarsızlığı açıklayabilen merkezi leptin direncini düşündürür (144).

Çalışmamıza katılan hastalarda, triptofan ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Erkeklerde triptofan kadınlara göre daha yüksek saptandı. Badawy ve arkadaşları da benzer şekilde, kadınlarda erkeklere göre %15 daha düşük triptofan düzeyi saptamışlardır (145). Ohashi ve arkadaşları da kadınlarda %17 daha düşük triptofan seviyesi bulmuşlardır (146). Yapılan çalışmalar, depresif bozukluklarda plazma triptofan seviyelerinin düşük saptandığını göstermektedir (147, 148). Çalışmamızda kadınlarda depresyon yüzdesinin daha yüksek, erkeklerde daha düşük saptandığı göz önüne alınarak, kadınlardaki erkeklere göre düşük bulunan triptofan düzeylerinin depresyonla ilişkisi olabileceği düşünülebilir. Çalışmamıza katılan hastalarda yaş, gelir ve eğitim durumu, medeni durumla ya da devamlı ilaç kullanımıyla triptofan düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ramos-Chávez ve arkadaşları, triptofan düzeylerinin yaş ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır (149).

Çalışmamızda, triptofan düzeyleri ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Sigara kullananlarda, 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 (150). Tütün kullanımında triptofan seviyelerinin artışı, triptofanın serotonin konsantrasyonunda artmaya sebep olması nedeniyle, tütün bağımlılığındaki muhtemel rolü açısından önemli olabilir.

Triptofan ile psikiyatrik tedavi 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, kynurenik asit, striknin ve nikotin) ile birlikte artış tespit etmişlerdir (151). Bunun tersine, Barry ve arkadaşları, psikotik bozukluklarda triptofan bozunma indeksi olan kynurenin / triptofan oranını kontrollere kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (152) Triptofan bozunma indeksi ile hastalık süresi arasında da orta şiddette bir korelasyon tespit etmişlerdir. Widner ve arkadaşları da Alzeihmer hastalığında önemli ölçüde artmış Kyn / Trp oranı ile yansıyan

artmış triptofan bozunması tespit etmişler, artan Kyn / Trp'ı, bilişsel performansın azalmasıyla ilişkilendirmişlerdir (153). Sağlıklı 25 birey üzerinde yapılan başka bir çalışmada, triptofan içeriği zengin ve triptofan içeriği düşük diyet bireylere 4 gün boyunca uygulanmış ardından 2 haftalık aradan sonra triptofan içeriği zengin diyet tüketenlerin Zung anksiyete ölçeğine göre anksiyete ve depresyon belirtilerinin azaldığı gözlenmiştir (154) Bu verilerin ışığında triptofanın gelecekte, psikiyatrik bozukluklarda progresyonda, takip ve tedavide önemli bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Yapılan analizlerde, triptofan düzeyleri ile SKB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. İki değişken arasında düşük güçte pozitif korelasyon tespit edildi. Murr ve arkadaşları, 1196 hastayla yaptıkları çalışmada, triptofan ile SKB arasında negatif korelasyon; VKİ ile pozitif korelasyon bulmuşlardır (155). Chen ve arkadaşları ise bulgularımızla uyumlu şekilde yüksek triptofan seviyeleri gösteren hastaların, aynı zamanda yüksek sistolik kan basıncına eğilimli olduğunu tespit etmişlerdir (156). Söz konusu çalışmada Chen ve ark. yüksek triptofan seviyesinin kan basıncı yanında ayrıca yüksek insülin direnci, yüksek trigliserid düzeyi gibi kötü metabolik parametrelerin ve gelecekteki 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 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 (139). Xie ve arkadaşları ise sağlıklı kişilere göre obez bireylerde dolaşımdaki triptofan seviyesini yüksek bulmuşlardır (157). Bu çelişkili verilere baktığımızda, triptofanın obezite ve ilişkili komorbiditelerini nasıl etkilediği, ileriki 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 (147, 148, 158), diğer bazı çalışmalarda depresyonda triptofan düşüşü gösterilmemiştir (159, 160) . Depresyondaki düşük plazma triptofan, serum albümini düşüşü ya da TDO aktivasyonuna ve yükselmiş serbest yağ asidi seviyelerine neden olan artmış glukortikoid üretimi gibi diğer inflamasyonla ilgili süreçlerden de kaynaklanabilir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere mevcut verilerdeki çeşitli sonuçlar, bu durumla açıklanabilir.

Çalışmamıza katılan hastalarda, VKİ ile depresyon ve anksiyete semptomları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde obezite ve depresyonun birbiri ilişkili olduğunu, aynı anda ortaya çıkabileceğini ya da zamansal bir sırayla, yani biri diğerine yol açacak şekilde gelişebileceğini gösteren kanıtlar vardır (161, 162). Mannan ve arkadaşları, obezite ile depresyon ilişkisini, fazla kilo ve depresyon ilişkisinden çok daha güçlü bulmuşlardır (163). Yapılan diğer çalışmalarda obez hastalarda anksiyete düzeylerinin ve anksiyete bozukluklarının yüksek olduğu tespit edilmiştir (164-166). Bizim çalışmamızda bulduğumuz anlamsızlığın sebebi, örneklem sayısının azlığı, hastalara ait sonuçları etkileyen diğer bazı özellikler olabilir. Luppino ve ark. yaptıkları diğer bir çalışmada; depresyon ve kilo alımı arasındaki ilişkinin, artan takip süresi ile arttığı saptanmış olup bu, anksiyete için de geçerli olabilir sonucuna ulaşılmıştır (68).

6. SONUÇ

Çalışmamıza ek bir hastalığı olmayan, VKİ >25 kg/m² olan 88 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %61.4'ü kadın (n=54), %38.6'sı erkekti (n=34). Çalışmamıza alınan hastaların VKİ ortalaması 31.50±4.52 (min:25.15, max:50.07) kg/m² idi.

Leptin düzeyleri ile depresif semptomlar ve leptin ile anksiyete semptomları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Triptofan düzeyleri ile depresif semptomlar ve leptin ile anksiyete semptomları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Fazla kilolu ve obez hastalarda depresyon ve anksiyete ile leptin ve triptofan arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların serum triptofan konsantrasyonu kilo, bel çevresi ve SKB ile pozitif korelasyon gösterdi. Erkek bireylerde 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 kullanmayan ve bırakmış olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sigaranın bağımlılık yapıcı etkisinde triptofanın ve dolayısıyla serotoninin artışı patofizyolojik rol oynayabilir. Ek olarak, 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.

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 da, obezitenin patogenezinin daha anlaşılır olabilmesi ve obezitenin önlenebilmesi için obezite ile serum leptin ve triptofan konsantrasyonlarının daha geniş örneklem grubunda değerlendirildiği prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. 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 faydalı olabilir.

7. 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, Değirmenci T, Karadağ F, Kalkan-Oğuzhanoğlu N, et al. Obez kadınlarda psikiyatrik tanı sıklığı. 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, Meenaghan E, Misra M, Eddy KT, 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(Pt C):234-49.
6. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obesity research. 1998;6 Suppl 2:51s-209s.
7. Akıncı A, Uçkun A. Çocuk Ve Ergenlerde Obezite. 2018:13-20,69-76,301-

14 P.
8. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. Circulation research. 2016;118(11):1752-70.
9. Goodarzi MOJTLD, Endocrinology. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. 2018;6(3):223-36.
10. Kurumu THS. Birinci Basamak Sağlık Kurumları için Obezite ve Diyabet Rehberi. 2017.
11. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. The American journal of clinical nutrition. 2008;87(2):398-404.
12. Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. Obesity research. 2005;13(3):381-490.
13. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197-206.
14. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 2015;518(7538):187-96.
15. Walter S, Mejía-Guevara I, Estrada K, Liu SY, Glymour MM. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts. Jama. 2016;316(1):63-9.
16. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science (New York, NY). 2007;316(5826):889-94.
17. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, Quon G, Meuleman W, Haugen C, et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. The New England journal of medicine. 2015;373(10):895-907.
18. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, et al. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. European journal of human genetics : EJHG. 2008;16(12):1443-9.
19. Parfrey PS, Davidson WS, Green JS. Clinical and genetic epidemiology of inherited renal disease in Newfoundland. Kidney international. 2002;61(6):1925-34.

20. Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, Hurd T, Airik R, Kasanuki JM, et al. Mutation analysis in Bardet-Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. Human genetics. 2011;129(1):79-90.
21. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. Frontiers in neuroendocrinology. 2010;31(3):377-93.
22. Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, et al. Environment and obesity in the National Children's Study. Environmental health perspectives. 2009;117(2):159-66.
23. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(13):4531-6.
24. Lubrano-Berthelier C, Le Stunff C, Bougnères P, Vaisse C. A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(5):2028-32.
25. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(10):4633-40.
26. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam AL, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. Diabetes. 2006;55(12):3366-71.
27. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. The New England journal of medicine. 2008;359(9):918-27.
28. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. Annual review of psychology. 2008;59:55-92.
29. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. The New England journal of medicine. 2011;365(17):1597-604.
30. Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. Jama. 2017;317(4):355-6.
31. Mathur R, Barlow GM. Obesity and the microbiome. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2015;9(8):1087-99.
32. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. The New England journal of medicine. 2002;346(21):1623-30.
33. Laferrère B, Abraham C, Russell CD, Bowers CY. Growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2), like ghrelin, increases food intake in healthy men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(2):611-4.
34. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372(6505):425-32.
35. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2002;26(4):393-428.
36. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2012;26(2):211-26.
37. GA. B. The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research. 2007.
38. Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, Kolotkin RL, Kyle TK, Look M, et al. Perceptions of Barriers to Effective Obesity Care: Results from the National ACTION Study. Obesity (Silver Spring, Md). 2018;26(1):61-9.
39. Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, et al. Defining obesity cut points in a multiethnic population. Circulation. 2007;115(16):2111-8.
40. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
41. Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R, Ramirez-Reyes R, Tapia-Conyer R, Garcilazo-Ávila A, et al. General and Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City: A Prospective Study of 150 000 Adults. Annals of internal medicine. 2019;171(6):397-405.
42. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. The New England journal of medicine. 2005;352(11):1138-45.
43. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Annals of internal medicine. 2003;138(1):24-32.
44. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ (Clinical research ed). 2016;353:i2156.
45. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet (London, England). 2009;373(9669):1083-96.
46. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2015;3(2):114-22.
47. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet (London, England). 2005;366(9492):1197-209.
48. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. Journal of the American College of Surgeons. 2008;207(6):928-34.
49. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Archives of internal medicine. 2001;161(13):1581-6.
50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. The New England journal of medicine. 2002;346(6):393-403.
51. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Circulation. 2016;133(7):639-49.
52. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2004;110(18):2952-67.
53. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, et al. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2017;66(39):1052-8.
54. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. Physiological reviews. 2015;95(3):727-48.
55. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ (Clinical research ed). 2017;356:j477.
56. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction (Cambridge, England). 2010;140(3):347-64.
57. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005;46(4):587-94.

58. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. Jama. 2005;293(4):455-62.
59. Dutton GR, Lewis TT, Durant N, Halanych J, Kiefe CI, Sidney S, et al. Perceived weight discrimination in the CARDIA study: differences by race, sex, and weight status. Obesity (Silver Spring, Md). 2014;22(2):530-6.
60. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Depression in association with severe obesity: changes with weight loss. Archives of internal medicine. 2003;163(17):2058-65.
61. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. The Lancet Infectious diseases. 2006;6(7):438-46.
62. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;53(5):413-21.
63. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020.
64. Maitra SK, Rowland Payne CM. The obesity syndrome and acanthosis nigricans. Acanthosis nigricans is a common cosmetic problem providing epidemiological clues to the obesity syndrome, the insulin-resistance syndrome, the thrifty metabolism, dyslipidaemia, hypertension and diabetes mellitus type II. Journal of cosmetic dermatology. 2004;3(4):202-10.
65. Association AP. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2013.
66. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. International journal of methods in psychiatric research. 2003;12(1):3-21.
67. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. Obesity research & clinical practice. 2017;11(1):1-10.
68. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Archives of general psychiatry. 2010;67(3):220-9.
69. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. The American journal of psychiatry. 2006;163(1):109-14.
70. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. Molecular psychiatry. 2009;14(4):359-75.
71. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nature neuroscience. 2009;12(3):342-8.
72. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. The American journal of psychiatry. 2003;160(8):1516-8.
73. aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009;180(3):305-13.
74. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. Archives of general psychiatry. 2009;66(6):617-26.
75. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. The New England journal of medicine. 2008;358(1):55-68.
76. Maciag D, Hughes J, O'Dwyer G, Pride Y, Stockmeier CA, Sanacora G, et al. Reduced density of calbindin immunoreactive GABAergic neurons in the occipital cortex in major depression: relevance to neuroimaging studies. Biological psychiatry. 2010;67(5):465-70.

77. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. CNS & neurological disorders drug targets. 2007;6(3):219-33.
78. Souêtre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. Psychiatry research. 1989;28(3):263-78.
79. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosomatic medicine. 2009;71(2):171-86.
80. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biological psychiatry. 2009;65(9):732-41.
81. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, Elgie R, Lecrubier Y, Montejo AL, et al. Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. The Journal of clinical psychiatry. 2006;67 Suppl 6:46-9.
82. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Moreno FA, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. Biological psychiatry. 1999;46(2):212-20.
83. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger GR, Gelenberg AJ, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. Psychopharmacology bulletin. 1993;29(3):389-96.
84. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA, et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. Archives of general psychiatry. 1999;56(11):1043-7.
85. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M, et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. Science (New York, NY). 2006;311(5757):77-80.
86. Cohen SD, Cukor D, Kimmel PL. Anxiety in Patients Treated with Hemodialysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2016;11(12):2250-5.
87. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, et al. Anxiety disorders. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17024.
88. Pérez-Edgar K, Fox NA. Temperament and anxiety disorders. Child and adolescent psychiatric clinics of North America. 2005;14(4):681-706, viii.
89. Swartz JR, Knodt AR, Radtke SR, Hariri AR. A neural biomarker of psychological vulnerability to future life stress. Neuron. 2015;85(3):505-11.
90. Daskalakis NP, Cohen H, Nievergelt CM, Baker DG, Buxbaum JD, Russo SJ, et al. New translational perspectives for blood-based biomarkers of PTSD: From glucocorticoid to immune mediators of stress susceptibility. Experimental neurology. 2016;284(Pt B):133-40.
91. Kendler KS. Twin studies of psychiatric illness: an update. Archives of general psychiatry. 2001;58(11):1005-14.
92. Waszczuk MA, Zavos HM, Gregory AM, Eley TC. The phenotypic and genetic structure of depression and anxiety disorder symptoms in childhood, adolescence, and young adulthood. JAMA psychiatry. 2014;71(8):905-16.
93. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. Biological psychiatry. 2001;49(12):1023-39.
94. Shelton CIJTJotAOA. Diagnosis and management of anxiety disorders. 2004;104(3_suppl_1):S2-S5.
95. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. Molecular aspects of medicine. 2012;33(1):35-45.
96. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clinical chemistry. 2004;50(9):1511-25.

97. Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, Piet R, Garcia-Galiano D, Pineda R, et al. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. Molecular metabolism. 2016;5(10):844-57.
98. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. Paediatric and perinatal epidemiology. 2011;25(2):150-63.
99. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. The Journal of clinical investigation. 2011;121(6):2087-93.
100. Shetty GK, Matarese G, Magkos F, Moon HS, Liu X, Brennan AM, et al. Leptin administration to overweight and obese subjects for 6 months increases free leptin concentrations but does not alter circulating hormones of the thyroid and IGF axes during weight loss induced by a mild hypocaloric diet. European journal of endocrinology. 2011;165(2):249-54.
101. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. The Journal of physiology. 2007;583(Pt 2):437-43.
102. Laque A, Zhang Y, Gettys S, Nguyen TA, Bui K, Morrison CD, et al. Leptin receptor neurons in the mouse hypothalamus are colocalized with the neuropeptide galanin and mediate anorexigenic leptin action. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2013;304(9):E999-1011.
103. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(2):561-5.
104. 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.
105. Chou SH, Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. The Journal of endocrinology. 2014;223(1):T49-62.
106. Lyle RE, Kincaid SC, Bryant JC, Prince AM, McGehee RE, Jr. Human milk contains detectable levels of immunoreactive leptin. Advances in experimental medicine and biology. 2001;501:87-92.
107. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ). 2001;226(11):963-77.
108. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(7):3284-91.
109. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(16):6585-90.
110. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. The Journal of clinical investigation. 2002;110(8):1093-103.
111. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. Jama. 1999;282(16):1568-75.
112. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HAJUÜTFD. Multifonksiyonel hormon: leptin. 2004;30(2):113-8.
113. Mozafari N, Robati RM, Younespour SJBRI. Serum leptin levels in pemphigus: a case control study. 2014;2014.
114. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan IJTJoCE, Metabolism. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. 1996;81(9):3419-23.
115. ÖZUĞUZ P, ÖZUĞUZ U, KARACA ŞJTKDD. Leptin ve Deri. 2012;22(2):88-96.
116. Martin JR, Mellor CS, Fraser FC. Familial hypertryptophanemia in two siblings. Clinical genetics. 1995;47(4):180-3.

117. Kelly WF, Checkley SA, Bender DA. Cushing's syndrome, tryptophan and depression. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 1980;136:125-32.
118. Kałużna-Czaplińska J, Gątarek P, Chirumbolo S, Chartrand MS, Bjørklund G. How important is tryptophan in human health? Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2019;59(1):72-88.
119. Hulsken S, Märtin A, Mohajeri MH, Homberg JR. Food-derived serotonergic modulators: effects on mood and cognition. Nutrition research reviews. 2013;26(2):223-34.
120. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2014;28(6):2398-413.
121. Mangge H, Summers KL, Meinitzer A, Zelzer S, Almer G, Prassl R, et al. Obesity-related dysregulation of the tryptophan-kynurenine metabolism: role of age and parameters of the metabolic syndrome. Obesity (Silver Spring, Md). 2014;22(1):195-201.
122. Andre C, Dinel A-L, Ferreira G, Laye S, Castanon NJB, behavior,, immunity. Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: focus on brain indoleamine 2, 3-dioxygenase activation. 2014;41:10-21.
123. Brandacher G, Hoeller E, Fuchs D, Weiss HG. Chronic immune activation underlies morbid obesity: is IDO a key player? Current drug metabolism. 2007;8(3):289-95.
124. Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral Serotonin: a New Player in Systemic Energy Homeostasis. Molecules and cells. 2015;38(12):1023-8.
125. Zhang C, Yin A, Li H, Wang R, Wu G, Shen J, et al. Dietary Modulation of Gut Microbiota Contributes to Alleviation of Both Genetic and Simple Obesity in Children. EBioMedicine. 2015;2(8):968-84.
126. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of general psychiatry. 1961;4:561-71.
127. Hisli NJJP. Beck depresyon envanterinin universite ogrencileri icin gecerliligi, guvenilirligi.(A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample). 1989;7:3-13.
128. 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.
129. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen HJJCP. The Beck anxiety inventory: psychometric properties. 1998;12(2):163-72.
130. Barchetta I, Ciccarelli G, Cimini F, Ceccarelli V, Orho-Melander M, Melander O, et al. Association between systemic leptin and neurotensin concentration in adult individuals with and without type 2 diabetes mellitus. 2018;41(10):1159-63.
131. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, 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.
132. Jaleel A, Jaleel F, Majeed R, Alam EJWASJ. Leptin and blood lipid levels in smokers and ex smokers. 2007;2(4):348-52.
133. Togo M, Hashimoto Y, Futamura A, Tsukamoto K, Satoh H, Hara M, et al. Relationship between the serum level of leptin and life-style habits in Japanese men. 2000;54(4):169-73.
134. Eliasson B, Smith UJEjoci. Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. 1999;29(2):145-52.
135. Kianoush S, DeFilippis AP, Rodriguez CJ, Rifai MA, Benjamin EJ, Hall ME, 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.
136. Monteleone P, DiLieto A, Castaldo E, Maj M. Leptin functioning in eating disorders. CNS spectrums. 2004;9(7):523-9.
137. Becer E, Kızılkanat M, Tınazlı M, Serakıncı NJTJoB. Association between leptin G-2548A gene polymorphism, plasma leptin levels and lipid profiles in Turkish Cypriot obese subjects/Kıbrıslı Türk obez kişilerde leptin G-2548A gen polimorfizmi ile plazma leptin seviyeleri ve lipid profili arasındaki ilişki. 2016;41(1):1-7.

138. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. Vitamins & Hormones. 54: Elsevier; 1998. p. 1-30.
139. 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.
140. Sato T, Laviano A, Meguid M, Chen C, Rossi-Fanelli F, Hatakeyama KJCN. Involvement of plasma leptin, insulin and free tryptophan in cytokine-induced anorexia. 2003;22(2):139-46.
141. 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. 2005;21(3):129-37.
142. Lawson EA, Miller KK, Blum JI, Meenaghan E, Misra M, Eddy KT, et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. 2012;76(4):520-5.
143. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? Current opinion in pharmacology. 2007;7(6):648-52.
144. 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.
145. 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.
146. Ohashi H, Iizuka H, Yoshihara S, Otani H, Kume M, Sadamoto K, et al. Determination of l-tryptophan and l-kynurenine in human serum by using LC-MS after derivatization with (R)-DBD-PyNCS. 2013;6:IJTR. S11459.
147. 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.
148. 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.
149. Ramos-Chávez LA, Roldán-Roldán G, García-Juárez B, González-Esquivel D, Pérez de la Cruz G, Pineda B, et al. Low Serum Tryptophan Levels as an Indicator of Global Cognitive Performance in Nondemented Women over 50 Years of Age. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018;2018:8604718.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Widner B, Leblhuber F, Walli J, Tilz GP, Demel U, Fuchs D. Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2000;107(3):343-53.
154. Lindseth G, Helland B, Caspers J. The effects of dietary tryptophan on affective disorders. Archives of psychiatric nursing. 2015;29(2):102-7.
155. Murr C, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, März W, Fuchs DJEjoci. Low serum tryptophan predicts higher mortality in cardiovascular disease. 2015;45(3):247-54.
156. Chen T, Zheng X, Ma X, Bao Y, Ni Y, Hu C, et al. Tryptophan Predicts the Risk for Future Type 2 Diabetes. PloS one. 2016;11(9):e0162192.
157. Xie G, Ma X, Zhao A, Wang C, Zhang Y, Nieman D, et al. The metabolite profiles of the obese population are gender-dependent. Journal of proteome research. 2014;13(9):4062-73.
158. Møller SE. Tryptophan to competing amino acids ratio in depressive disorder: relation to efficacy of antidepressive treatments. Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum. 1985;325:3-31.

159. Møller SE, Kirk L, Honoré P. Free and total plasma tryptophan in endogenous depression. Journal of affective disorders. 1979;1(1):69-76.
160. 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.
161. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. American journal of public health. 2000;90(2):251-7.
162. Faith MS, Matz PE, Jorge MA. Obesity-depression associations in the population. Journal of psychosomatic research. 2002;53(4):935-42.
163. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. Asian journal of psychiatry. 2016;21:51-66.
164. Black DW, Goldstein RB, Mason EE. Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. The American journal of psychiatry. 1992;149(2):227-34.
165. Eren İ, Erdi ÖJKP. Obez hastalarda psikiyatrik bozuklukların sıklığı. Klinik Psikiyatri. 2003;6(3):152-7.
166. Sullivan M, Karlsson J, Sjöström L, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, et al. Swedish obese subjects (SOS)--an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 1993;17(9):503-12.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zeynep VELİOĞLU

Doğum yeri ve tarihi: Meram/KONYA, 26.07.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: zvzv2607@gmail.com

Yabancı dil: İngilizce

II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2017-2020 Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği

2009-2015: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008: Konya Selçuklu Atatürk Anadolu Öğretmen Lisesi

2001-2004: Konya A.Hazım Uluşahin İlkoğretim Okulu

1996-2001: Konya Barbaros İlköğretim Okulu

III- Unvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2017-2020 Aile Hekimliği Asistanı

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanlar

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Hipotiroidizmli hastalarda nötrofil-lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi Olgu sunumu (Sözlü Bildiri: 13. Aile Hekimliği Güz Okulu 2019)

VIII- Diğer Bilgiler

9. EKLER

EK-1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU:

1)Hasta no:

2) Cinsiyet: ( )Erkek ( ) Kadın

3) Yaşınız: Boy: Kilo: BMI: Bel çevresi: TA:

4) Medeni Durumunuz: ( )Evli ( )Bekar ( )Dul ( )Boşanmış

5) Mesleğiniz: ( ) Ev Hanımı ( ) Kamu personeli ( ) Özel sektör ( ) İşçi
( )Diğer……

6) Eğitim Durumunuz: ( )Üniversite ve üzeri ( )Lise ( ) İlköğretim
( ) Okuryazar ( ) Okuryazar değil

7) Aylık Geliriniz: ( )2020 TL ve altı ( )2020-4.000 TL ( )4.000-6.000 TL
( )6000 TL ve üzeri

8) Egzersiz yapma durumu:( ) Hiç yapmam
( )Nadiren yaparım
( )Haftada 1 kez yaparım
( ) Haftada 1-3 kez yaparım
( ) Haftada 3'ten fazla yaparım

9) Herhangi bir hastalık öykünüz var mı? ( ) Yok
( ) Var……..

10) Sigara kullanımı: ( ) Hayır ( ) Evet……..……..paket/yıl
( ) Bıraktım……..yıl önce

11) Alkol kullanımı:( ) Hayır ( ) Evet
( ) Bıraktım …….yıl önce

12) Daha önce psikiyatrik bir tedavi aldınız mı ? ( ) Hayır
( )Evet……

13) Devamlı kullandığınız ilaç var mı ?.....

14) Kan tetkik sonuçları:

Leptin:……..

Triptofan:……

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

T.C.

KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ

İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN ADI

Obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin, depresyon ve anksiyete ile ilişkisinin değerlendirilmesi

---

Sayın……..

Sizi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniğinde yürütülen ''Obez hastalarda serum leptin ve triptofan düzeylerinin, depresyon ve anksiyete ile ilişkisinin değerlendirilmesi''

adlı çalışmaya katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak

isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl

kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek

konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer

çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

verilecektir. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir

cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır. Çalışmadan

herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya

doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi

isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş

görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Bu çalışmanın amacı, toplumdaki obez ve obez olmayan hastalarda leptin ve triptofan (TRP) serum düzeylerinin anksiyete ve depresyon ile ilişkisinin değerlendirimesidir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde size sosyodemografik özellikleriniz hakkında bilgi sahibi olmak açısından birer sayfalık 13 kısa sorudan oluşan 'Sosyodemografik Veri Toplama Formu' ve depresif semptomların düzeyini gösteren 21 kısa sorudan oluşan 'Beck Depresyon Ölçeği'' ve anksiyete(kaygı) düzeyini gösteren, 21 kısa maddeden oluşan "Beck Anksiyete Ölçeği"ni doldurmanız istenecek ve genel kan parametrelerinize bakılarak yaklaşık 10 cc kanınız alınacaktır. Size başka bir işlem yapılmayacak olup, çalışma için hekim tarafından görülmüş ve muayene olmuş olacaksınız. Yapılan kan tahlilleri Konya Eğitim ve Araştırma hastanesi eğitim fonu tarafından karşılanacağı için sosyal güvenlik kurumuna ve size herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışma sonucunda obezitenin, leptin ve triptofan hormonlarının obez hastalarda görülebilen problemlerden olan depresyon ve anksiyete üzerine olan etkileri araştırılacaktır. Çalışmaya katılmanız size ilk aşamada katkı sağlamayacak; ancak bu ve benzer veriler neticesinde bilimsel literatüre katkı sağlanacak, obezitenin negatif etkilerine dikkat çekilecek ve obez hastalardaki depresyon ve anksiyeteye yaklaşım açısından yeni bir bakış açısı elde edilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI RİSKLERİ NELERDİR?

Yapılan çalışmaya katılımın ve kullanılan formların doldurulmasının sonrasında alınan sonuçların getireceği herhangi bir risk bulunmamaktadır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

"Bu formu imzalayarak araştırmaya katılım için onay vermiş olacaksınız. Bununla birlikte kimlik bilgileriniz çalışmanın herhangi bir aşamasında açıkça kullanılmayacaktır. Doldurduğunuz anketlere verdiğiniz cevaplar ve araştırma süresince görsel/işitsel cihaz kullanılarak edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz hiçbir kimse ile ya da ticari bir amaç için paylaşılmayacaktır" ibaresi kullanılmalıdır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

Araştırma sonuçları ulusal ve/veya uluslararası bilimsel kongrelerde ve dergilerde yayınlanacak olup,

araştırma ile ilgili; mesai saatleri içinde 0332 221 00 00 nolu telefondan Asistan Dr. Şakire GEZİCİ, Uzm.

Dr. Duygu İlke YILDIRIM, ve Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ ile irtibata geçilerek bilgi alınabilecektir.

Gönüllü Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Tanık Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

EK-3: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____ / ____ / _____

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

1
- ❑0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
- ❑1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- ❑2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım.
- ❑3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum

2
- ❑0 Gelecekten umutsuz ve karamsar değilim.
- ❑1 Gelecek için karamsarım.
- ❑2 Gelecekten hiçbir şey beklemiyorum.
- ❑3 Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3
- ❑0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
- ❑1 Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum.
- ❑2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- ❑3 Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4
- ❑0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- ❑1 Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum.
- ❑2 Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor.
- ❑3 Her şeyden sıkılıyorum.

5
- ❑0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
- ❑1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
- ❑2 Sağlık endişem nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor.
- ❑3 Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

6
- ❑0 Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
- ❑1 Cezalandırılabileceğimi sezyorum.
- ❑2 Cezalandırılmayı bekliyorum.
- ❑3 Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7
- ❑0 Kendimden hoşnutum
- ❑1 Kendimden pek hoşnut değilim.
- ❑2 Kendime kızıyorum.
- ❑3 Kendimden nefret ediyorum.

8
- ❑0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- ❑1 Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm.
- ❑2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- ❑3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

9
- ❑0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- ❑1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor.
- ❑2 Kendimi öldürmek isterdim
- ❑3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10
- ❑0 İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor.
- ❑1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- ❑2 Çoğu zaman ağlıyorum.
- ❑3 Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11
- ❑0 Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
- ❑1 Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
- ❑2 Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
- ❑3 Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

12
- ❑0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
- ❑1 Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum.
- ❑2 Şimdi hep sinirliyim.
- ❑3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

13
- ❑0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
- ❑1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum
- ❑2 Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum.
- ❑3 Artık hiç karar veremiyorum.

14
- ❑0 Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum.
- ❑1 Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibime geliyor.
- ❑2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- ❑3 Kendimi çok çirkin buluyorum.

15
- ❑0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- ❑1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
- ❑2 Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
- ❑3 Hiçbir şey yapamıyorum.

16
- ❑0 Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.
- ❑1 Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.
- ❑2 Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
- ❑3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.

17
- ❑0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- ❑1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
- ❑2 Yaptığım her şey beni yoruyor.
- ❑3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18
- ❑0 İştahım her zamanki gibi.
- ❑1 İştahım eskisi kadar iyi değil.
- ❑2 İştahım çok azaldı.
- ❑3 Artık hiç iştahım yok.

19
- ❑0 Son zamanlarda kilo vermedim.
- ❑1 İki kilodan fazla kilo verdim.
- ❑2 Dört kilodan fazla kilo verdim.
- ❑3 Altı kilodan daha fazla kilo verdim

20
- ❑0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
- ❑1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- ❑2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- ❑3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

21
- ❑0 Cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim
- ❑1 Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim.
- ❑2 Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim.
- ❑3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

Toplam Puan (0-63): _____

Aaron T Beck (1988) Clinical Psychology Review, Vol. 8, pp. 77-100, 1988

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2019

EK-3: BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anxiety Inventory (BAI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, bugün dâhil son **bir (1) hafta** içinde, aşağıda maddeler halinde sıralanmış belirtilerin sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yeri işaretleyerek belirleyiniz.

Son bir hafta içinde;	Hiç	Hafif Beni pek etkilemedi	Orta Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	❑0	❑1	❑2	❑3
2. Sıcak/ateş basmaları	❑0	❑1	❑2	❑3
3. Bacaklarda halsizlik, titreme	❑0	❑1	❑2	❑3
4. Gevşeyememe	❑0	❑1	❑2	❑3
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu	❑0	❑1	❑2	❑3
6. Baş dönmesi veya sersemlik	❑0	❑1	❑2	❑3
7. Kalp çarpıntısı	❑0	❑1	❑2	❑3
8. Dengeyi kaybetme duygusu	❑0	❑1	❑2	❑3
9. Dehşete kapılma	❑0	❑1	❑2	❑3
10. Sinirlilik	❑0	❑1	❑2	❑3
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu	❑0	❑1	❑2	❑3
12. Ellerde titreme	❑0	❑1	❑2	❑3
13. Titreklik	❑0	❑1	❑2	❑3
14. Kontrolü kaybetme korkusu	❑0	❑1	❑2	❑3
15. Nefes almada güçlük	❑0	❑1	❑2	❑3
16. Ölüm korkusu	❑0	❑1	❑2	❑3
17. Korkuya kapılma	❑0	❑1	❑2	❑3
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi	❑0	❑1	❑2	❑3
19. Baygınlık, sersemlik	❑0	❑1	❑2	❑3
20. Yüzün kızarması	❑0	❑1	❑2	❑3
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)	❑0	❑1	❑2	❑3

Beck, A. T., Epstein, N., Brown (1988) Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56, 893-897.

<21: hafif | 22-35: orta | >36 şiddetli

Toplam Puan (0-63): _____

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016

EK-4: ETİK KURUL ONAYI

T.C.
KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 3	Toplantı Tarihi: 20-03-2019

Karar Sayısı: 2019/0016: Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ' ın **"Obez Hastalarda Serum Leptin ve Triptofan Düzeylerinin Depresyon ve Anksiyete İle İlişkisinin Değerlendirilmesi"** başlıklı araştırma projesi çalışması ile ilgili 12.03.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Görüşme sonucunda araştırma projesi çalışmasının Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ' ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verildi.
Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacılar: Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ, Uzm. Dr. Duygu İlke YILDIRIM
Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Şakire GEZİCİ

ASLI GİBİDİR
22.03.2019

Prof. Dr. Taner ZİYLAN

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı