



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI BAŞKANI
PROF. DR. ZEHRA NEŞE KAVAK

POSTMENOPAZAL KADINLARDA TİBOLON
TEDAVİSİ İLE SÜREKLİ KONJUGE ÖSTROJEN VE
MEDROKSİPROGESTERON ASETAT TEDAVİSİNİN
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

138719

DR. EMİNE NİHAN DEDEOĞLU

UZMANLIK TEZİ

138719

TC YÜKSEK ÖĞRETİM BAKANLIĞI
EĞİTİM TEKNOLOJİLERİ MERKEZİ

İSTANBUL 2003

TEŞEKKÜRLER

İhtisas sürem boyunca yetişmemde bana destek olan, eşsiz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleğimde en iyi beceriyi ve başarıyı kazanmamda çok büyük emekleri olan, ileriki yaşamımda da kendime örnek almaktan onur duyacağım değerli hocalarım; Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak'a, Sayın Prof. Dr. Nejat Ceyhan'a, Sayın Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Mithat Erenus'a, Sayın Doç. Dr. Tanju Pekin'e, Sayın Yrd.Doç. Dr. Hüsnü Gökaslan'a ve Sayın Uz.Dr. Koray Elter'e ve ayrıca bilimsel araştırma prensiplerini öğrenmemde bana sonsuz sabır gösteren, tezimin başlangıcından sonuna kadar, gerek maddi gerek manevi desteğini benden esirgemeyen tez hocam Sayın Prof. Dr. Mithat Erenus'a, araştırmamın ana temellerinden birini oluşturan laboratuvar çalışmalarındaki sonsuz yardımlarından dolayı Sayın Dr. Altan Yalçın'er'e ve tezimin istatistiksel analizlerindeki desteklerinden dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Nural Bekiroğlu'na sonsuz teşekkür ederim. Yıllarca beraber çalıştığımız ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım sevgili iş arkadaşlarıma, tüm hemşirelerime ve personelime sonsuz sevgi ve saygılarımla...

Benim bu günlere gelmemi, bu başarıyı tatmamı sağlayan, bana her türlü güçlüğün altından nasıl kalkabileceğimi öğreten, gerek maddi gerek manevi destekleri ile her zaman için yanımda olduklarından emin olduğum ve onlarla daima gurur duyup onlara layık olmaya çalışacağım sevgili anneme, babama ve kardeşime sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Varlığını hep destekleyici ve koruyucu bir güç olarak yanımda hissettiğim, sevgisini her zaman kalbimde taşıyacağım eşim Dr. Gökhan Dedeoğlu'na yürek dolusu sevgilerimle...

Dr. EMİNE NİHAN KAZDAL DEDEOĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. LEPTİN	3
1.1. Tanım	3
1.2. Tarihçe	3
1.3. Leptinin yapısı	5
1.4. Leptin reseptörleri	5
1.5. Leptinin sentez, sekresyon ve regülasyonu	8
1.6. Leptinin fizyolojik rolü	9
1.6.1. Sempatik sinir sistemi üzerine olan etkileri	11
1.6.2. İmmünomodülatör etkileri	11
1.6.3. Yağ dokusu, insülin ve leptin	12
1.6.4. Leptinin reproduktif nöroendokrin rolü	15
1.6.5. Fetüs ve yenidoğanda leptin	17
1.7. Obezite ve leptin	18
2. MENOPOZ	23
2.1. Tanım	23
2.2. Menopoz ve hormonal değişiklikler	24
2.3. Menopozda hormon tedavisinin yeri	25
2.4. Menopoz ve Tibolon	31
2.5. Menopoz ve leptin	32
AMAÇ	34
MATERYAL-METOD	35
SONUÇLAR	39
TARTIŞMA	47
ÖZET	58
KAYNAKLAR	61
EK1: ETİK KURUL ONAYI	76

GİRİŞ VE AMAÇ

Leptin adipoz dokudan salınan ve 167 aminoasitten oluşan, 16kD'luk bir hormondur. Bu yeni hormon beyindeki doyumluk merkezlerini etkileyerek, besin alımını sınırlayan, enerji harcamasını arttıran, diğer bir deyişle dolaşımda bulunan vücudun majör enerji rezervi ile ilgili sinyalleri beyine taşıyan bir proteindir. Leptinin bulunması ile adipoz dokunun endokrin işlevinin olduğu ortaya çıkmıştır. Obez genin (*ob/ob* geni) ürünü olan leptin Yunanca *leptos* (zayıf) kelimesinden köken almaktadır. *Ob/ob* tipi farelerde, leptin üretimi gerçekleşemediği için, bu fareler obezdirlir. *Db/db* tipi farelerde ise leptin reseptörlerinin birindeki mutasyon nedeniyle, leptine karşı direnç mevcuttur ve bu nedenle *db/db* farelerde serum leptin düzeyleri yüksektir.

Leptin seviyesi yağ kitlesine paralel olarak artmaktadır. Hormonun üretimi subkutan yağ dokusunda, viseral yağ dokusuna oranla, daha fazladır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda obez kişilerde, zayıf kişilere kıyasla, serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur ve bu durum obez kişilerde leptine karşı duyarsızlık olduğunu düşündürmüştür

Pek çok faktörün serum leptin seviyelerini etkilediği düşünülmektedir. Cinsiyet bu faktörlerden biridir. Vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın, kadınlarda serum leptin seviyesi erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur ve androjenler ile östrojenlerin bu olayda rol oynadığı düşünülmüştür. Aksini savunan araştırmalar olsa da, literatürde östrojenlerin leptin regülasyonunda stimülatör etki gösterdiğini savunan pek çok çalışma bulunmaktadır. Araştırmalar sonucunda leptinin püberte ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Normal çocuklarda leptin seviyesinin püberte öncesi arttığı ve püberte oluştuğunda pik seviyeye ulaştığı gözlenmiştir. Ayrıca leptinin gonadotropik hormon salınımını arttırdığı, follikül stimülan hormon aracılığı ile follikül yapımını, luteinize edici hormon aracılığı ile de ovulasyonu indüklediği gösterilmiştir. Menopozal durumda leptin üretimi hakkındaki bilgiler ise oldukça çelişkilidir; bazı araştırmacılar menopozda leptin üretiminde herhangi bir değişiklik olmadığını savunurken, diğerleri ise artış olduğunu söylemektedir. Tüm bunların yanında leptinin menopoz ile ilişkisi ve hormon replasman tedavisinin leptin seviyelerine olan etkilerini gösteren çalışmalar oldukça yetersiz kalmıştır.

Bu prospektif kontrollü deneysel çalışmanın amacı ise sağlıklı postmenopozal kadınlarda kombine östrojen + medroksiprogesteron asetat ve Tibolon tedavisinin serum leptin seviyelerine ve vücut yağ dağılım ölçümlerine olan etkilerini araştırmaktır.

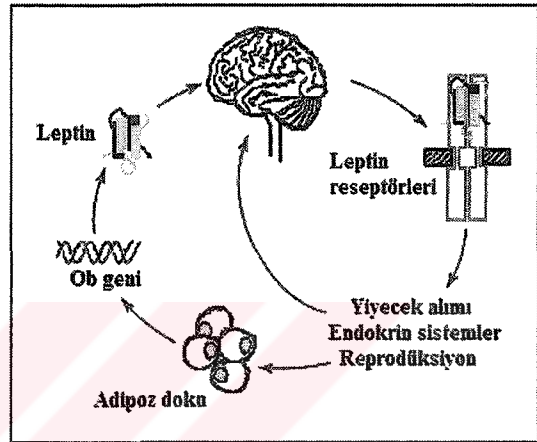


GENEL BİLGİLER

1. LEPTİN

1.1. Tanım

Leptin; Yunanca ince, zayıf anlamına gelen *leptos* ($\lambda\epsilon\pi\tau\sigma$) kelimesinden türetilmiş olup ilk defa 1994 yılında adipozit-kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır. Vücutta öncelikle adipoz doku tarafından sentezlenip salgılanan ve etkisini beyindeki özel reseptörler üzerinden gösteren önemli bir dolaşım hormonudur. 16kD'luk bir protein olan leptin, besin alınımını ve enerji metabolizmasını ayarlayarak vücut ağırlığının kontrolünde etkilidir, bu yüzden obezite geni olarak da adlandırılmıştır (Şekil 1) ^(1,2).



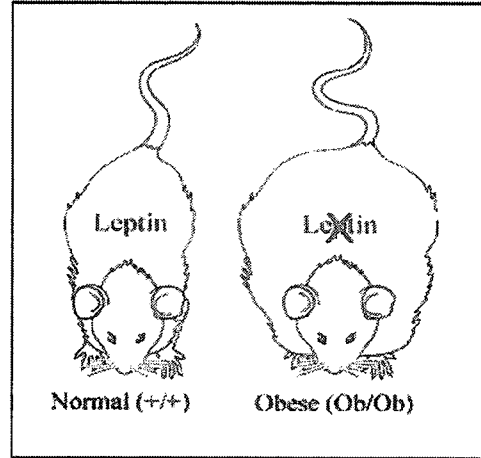
Şekil 1: Leptin dengüsü

1.2. Tarihçe

1950'de Jackson Laboratuvarında, Dickie ve ark.⁽³⁾ masif obezite ile ilişkili olan ve önce *ob/ob* olarak adlandırılan otozomal resesif bir mutasyon keşfetmişlerdir. Bu mutasyon; erken yaşlarda ciddi obeziteye, hiperfajiye, diyabete ve enerji tüketiminde azalmaya sebep olmaktadır. Ardından Kennedy ve ark.⁽⁴⁾ 1953 yılında, vücut yağ depolarının durumunu beyine bildirerek enerji alınımını ayarlayan, yağ dokusunda yapıp dolaşıma verilen bir faktörün varlığını ileri sürüp "Lipostatik teori" yi öne sunmuşlardır. Bu teoriye göre; 1-total vücut yağı, vücut yağ içeriğinin regülasyonu ile korunmaktadır 2-hipotalamus, yağ depoları hakkında bilgi sağlayan dolaşımda bulunan bir faktörün konsantrasyonundan etkilenmektedir 3-*ob/ob* fareler bu dolaşımdaki faktörden yoksun, *db/db* fareler ise bu faktöre karşı duyarsızdır. Ardından 1958 yılında, Hervey ve ark.⁽⁵⁾ yaptıkları araştırmalar sonucunda, kobayların dolaşımında, doyumluk veren bir faktörün olduğunu göstermişlerdir. Coleman ve Hummel ise, 1978 de, *ob/ob* farenin keşfinden

kısa bir süre sonra, diyabet yada *db/db* diye adlandırılan, obezitenin sekonder bir herediter resesif formunun varlığını bildirmişlerdir ⁽⁶⁾.

1990'lı yıllara kadar genetikle ilgilenen araştırmacılar şişman sıçanlarda, özellikle otozomal resesif kalıtımla geçen, *ob* (obez) ve *db* (diyabet) genlerindeki mutasyonlar üzerinde pek çok çalışma yapmışlardır (Şekil 2). Bu çalışmalar, *ob/ob* ve *db/db* sıçan modellerinin tek gen (monogenik) kaynaklı olduğunu ve söz konusu mutasyonların birbirinden farklı olduklarını göstermekteydi. Aslında



Şekil 2: Leptin eksikliği olan obez fare

ob/ob ve *db/db* farelerin fenotip olarak özdeş oldukları, genetik farkın ise, başlangıçtaki bir enzimatik kaskatın iki farklı basamağında ortaya çıkan bir defekten kaynaklandığı tespit edilmiştir ⁽⁷⁾. Fizyolojik deneylerden alınan sonuçlarda, *ob/ob* sıçanlarının doyma sağlayan faktörlerden yoksun, bunun yanında *db/db* sıçanlarda ise doyma sağlayan faktörün bol miktarda olduğu fakat bu faktörün etkisine karşı bir direnç gösterildiği anlaşılmıştır.

Obez tüm hayvan modellerinde yüksek insülin seviyeleri ve insülin rezistansı vardı ve bu da çalışmalarını insüline duyarlı dokular ve insülin reseptörleri üzerine yöneltmekteydi ⁽⁷⁾. *Ob/ob* farelerin keşfinden sonra merak uyandıran bir diğer soru ise; hipotalamustaki hasar nedeniyle meydana gelen obeziteden bunun ne farkı olduğu idi. Hetherington ve ark. ⁽⁸⁾ bu bulmacaya bir parça daha ekleyip ventromedial hipotalamustaki (VMH) hasarın obeziteye neden olduğunu tespit etmişlerdir.

1994'de Rockefeller Üniversitesi'nden Jeffrey Friedman ve ekibi bulmacanın en önemli parçasını buldular ve *ob/ob* farelerde pozisyonel klonlama ile obeziteden sorumlu bir gen keşfettiler ⁽¹⁾. *Ob/ob* farelerde fonksiyonel leptin yoktu, oysaki, *db/db* farelerde leptin reseptörlerinde inaktif bir mutasyon mevcuttu. Bu hayvanlarda artmış iştah ve artmış enerji verimi nedeniyle obezite gelişmekte olup ayrıca bunlarda, özellikle opioidler, nörotensin ve nöropeptid-Y (NPY) gibi, bazı hipotalamik nörotransmitterlerde de değişiklikler gözlenmişti ⁽⁹⁻¹¹⁾. Şimdilerde leptin diye bilinen, *ob* geninin ilk ürünü 167 amino asitli bir proteindi ve bu genin mRNA

araştırması için yapılan Northern blot veya reverse transcription-PCR analizleri sadece adipoz dokuda gösterilebildi ⁽¹⁾.

Bu durumda, başlangıçta Coleman'ında ⁽⁶⁾ ileri sürdüğü gibi, leptin adipoz doku vücut yağ durumu hakkında beyne ve diğer dokulara sinyal gönderebilir ve yiyecek alımı ile enerji balansının yanında özellikle reproduksiyonun düzenlenmesinde önem taşıyabilirdi.

1.3. Leptinin Yapısı

Ob geni, leptin için 167 amino asitlik yapının içine kopyalanan 4,5kb.lık mRNA zincirini kodlar. *Ob* geninin bir ürünü olan leptin başlangıçta, 21 amino asitlik sinyal dizisi içeren, 167 amino asitli bir proteindir. Leptinin sekresyonu sırasında bu 21 amino asit ayrılır ve leptin aktif formuna geçerek, 146 amino asit içeren yapısı ile dolaşıma katılır. Sirkülasyondaki leptinin moleküler ağırlığı 16 kDa'dır. Leptin proteini sıçanlarda 6. kromozomda, insanlarda ise 7. kromozomun uzun kolunun 31'inci (7q31) bölgesinde bulunur. Bu genin DNA'sı 15000 baz çifti içerir ve protein sentezini yöneten ana kodlama bölgelerini kapsayan üç ekzon ve iki introna sahiptir ⁽¹²⁾. Leptini kodlayan baz dizisi 2. ve 3. ekzonlarda bulunur. Leptin geninin 105. kodonundaki tek baz mutasyonu, prematür bir duraklama yaparak argininin yer değiştirmesine ve sonrasında da leptinin inaktif bir formunun üretilmesine neden olur ⁽¹⁾.

İnsan ile sıçan leptini %84 homoloji gösterir. Leptin mRNA ekspresyonu dokuya özeldir. Çünkü mRNA ekspresyonu beyaz adipoz dokuda yüksek düzeyde bulunur ve kahverengi dokuda düşük düzeyde bulunan ekspresyonun muhtemel nedeni beyaz yağ dokusu ile olan kontaminasyonuna bağlıdır ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

1.4. Leptin Reseptörleri

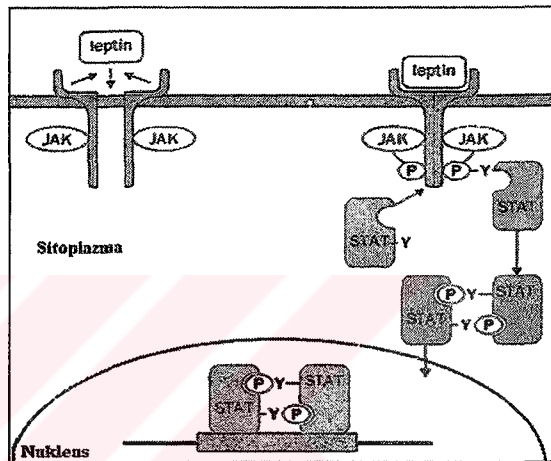
Bu yeni buluşun önemli bir aşaması ise, leptin (*ob*) geninin klonlanmasından yaklaşık bir yıl sonra, 1995'te leptin reseptörünün (OB-R) tanımlanmasıdır. Leptin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde (hipotalamus, serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus, beyin kapiller endoteli) ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, plasenta, dalak, timus, prostat, testis, ince barsak, kolon, pankreas, adrenal bezler, overler, meme

epiteli, hematopoetik hücreler) bulunan spesifik reseptörleri ile etkileşerek gösterir (9,15,16).

Leptin reseptörü sınıf-I sitokin reseptör ailesindedir (12). Leptinin yapısı interlökin (IL)-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörü de IL-6 reseptörü ile homoloji göstermektedir. Reseptör, leptin sinyalini janus kinaz 2 (JAK2) proteinleri ile üç adet sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörlerine (Signal transducer and activators of transcription 3,5,6 = STAT 3,5,6) iletir (17-20).

Bu STAT alt gurubuna “yağ-STAT’ları” da denir (21). Bu reseptör karmaşık bir gen tarafından kodlanır ve diyabete yatkın *db/db* sıçanında, Zucker şişman sıçanında (*fa/fa*), obez hale gelen Koletsky sıçanında mutasyona uğrarken, *ob/ob* sıçanlarında mutasyon gözlenmez (12). Leptinin reseptöre bağlanması, hem reseptörde hem de reseptörle ilişkili JAK proteinlerinde farklılaşmaya neden olur. Bu olay reseptörün sitoplazmik kısımlarındaki tirozin (Y) bölgelerinin fosforilasyonunu sağlar ve böylece STAT proteinleri için fosfotirozin bağlanma yerleri oluşturulur. Bu şekilde STAT proteinleri hem reseptöre hem de dimer oluşturmak üzere başka bir STAT proteinine bağlanır. Fosforilasyondan sonra STAT proteinleri aktive olur ve bunlar nukleusa taşındıktan sonra hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar (Şekil 3) (12).

Leptin reseptörlerinin (Ob-R) en az 6 izoformu mevcuttur (15) ve vücutta değişik formlarda farklı dokularda bulunurlar. Uzun formdaki reseptörlerin (OB-RL) özellikle hipotalamusta yerleştiği, yiyecek alımı ile enerji metabolizmasını düzenlediği ve bu reseptörün birincil olarak leptin sinyalizasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. Uzun reseptör izoformu, ekstrasellüler kısım, hidrofobik transmembran kısım ve intrasellüler kısım olmak üzere üç farklı yapıya sahiptir. Leptin reseptör geni, *db* genine yakın bir yere yerleşmiştir. *Db/db* sıçanlar, uzun reseptör formunun ekspresyonunu önleyen bir nokta mutasyonuna sahiptir. Bu



mutasyon, leptin reseptörünün intrasellüler kısmının sentezlenmemesine neden olur. Böylece anormal yapısı olan reseptör sentezlenir ve bu anormal reseptör formu JAK-STAT şeklinde sinyal göndermeye elverişli değildir. Uzun reseptör formu insanlarda da vardır ve henüz önemi anlaşılamayan bir baz dizisi polimorfizmine sahiptir⁽¹³⁾.

Kısa reseptör izoformunda (OB-RS) ise reseptörün hidrofobik transmembran kısmı bulunmaz. Bu izoform muhtemelen leptin reseptörünün çözülebilir bir formudur. Ekspresyonu, beyinin koroid pleksus ve leptomeninks gibi alanlarında çok fazladır. Burada leptinin, kan-beyin veya kan-serebrospinal sıvı bariyerinden alınmasına yardımcı olurlar^(22,23).

Reseptörlerin lokalizasyonu iyi tanımlanmış iken, reseptörü regüle eden faktörler tam olarak nitelendirilememiştir. İlginçtir ki; östrojen reseptör- α 'nın, dişi sıçanların hipotalamusundaki OB-R'nin pozitif olduğu nöronlarda, birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Bu durum bize, östrojenin hipotalamik OB-R seviyelerini regüle edebileceğini düşündürmüştür. Bu olasılığı Bennett ve ark.⁽²⁵⁾ yaptıkları çalışma ile desteklemektedir; ovariektomize sıçanlarda 17 β -östradiol tedavisinin VMH' da ve arkuat nükleusda (ARN) OB-R gen ekspresyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Bunun rağmen, sonraki çalışmalarda, siklus gören sıçanda, ARN ve VMH deki OB-R seviyelerinin serum östradiol seviyeleri ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir⁽²⁶⁾.

Extrahipotalamik OB-R seviyeleri steroid hormonların regülasyonuna bağımlı olabilir; endometriumdaki OB-R mRNA seviyeleri insanlarda menstrüal siklusa dalgalanmalar gösterir. OB-R mRNA seviyelerinin, erken luteal fazda en yüksek seviyede olduğunu gösteren bir araştırma yayınlanmıştır⁽²⁷⁾. Birçok çalışma hayvanlarda gonadal fonksiyon ve buna bağlı dolaşımdaki seks steroidlerinin seviyelerinin leptin gen ekspresyonu ve üretiminin regülasyonunda potansiyel bir rol oynayabileceğini söylese de, leptin üretimindeki seksüel dimorfizmin altında yatan mekanizma hala açık değildir. Leptin mRNA ekspresyonunun sıçanlarda ovariektomi sonrası subkutanöz, retroperitoneal, perimetrik ve perirenal adipoz dokuda azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^(28,29).

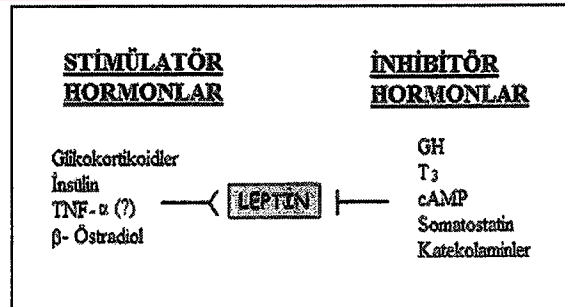
1.5. Leptinin sentez, sekresyon ve regülasyonu

Leptin yağ hücrelerinde üretilmekte olup, yağ dokusundaki enerji depolarının miktarını beyine bildirir. Sentezi subkutanöz adipoz dokuda, visceral adipoz dokuya oranla daha fazladır. Dolaşımdaki leptin konsantrasyonları genelde vücut yağ doku kitlesi ile orantılıdır. Adipozitlerin sayı ve büyüklüğündeki artış serum leptin konsantrasyonunun artışı ile birliktedir.

Yağ hücresinden salınan leptin dolaşımda serbest yada proteine bağlı olarak bulunur ve en çok böbrekler tarafından atılır. Bağlı ve serbest leptinin fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmese de, serebrospinal sıvıda serbest formunun varlığı gösterildiği için bu formun daha aktif olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki serbest leptin yüzdesinin obez bireylerde zayıflara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir^(30,31). Bunun yanında uzamış açlık da leptin düzeyini önemli ölçüde azaltır. Buna paralel olarak aşırı beslenme de bu düzeyi çok fazla artırır. İnsanda total açlık halinde 12. saatte leptin düzeyi düşmeye başlar ve 36'ncı saatte en düşük değere iner⁽¹⁴⁾.

Hormonun sekresyon mekanizması iyi anlaşılammakla birlikte, pulsatil ve diurnal ritimle salgılandığı, öğleden sonra düşük olup gece yarısından sonra (saat 24:00-02:00) pik yaptığı gözlenmiştir^(32,33). Yağ depolarının artışı serum leptin konsantrasyonlarında gece-gündüz farkını azaltır.

Leptin üretiminin ve salınımının regülasyonu hala net değildir. Sekresyonunu etkileyen faktörler Şekil 4 de gösterilmiştir^(22,34). Bu proseste seks hormonlarının rolü olduğu düşünülmektedir⁽³⁵⁾. İnsanda serum leptin konsantrasyonu cinse



Şekil 4: Leptin regülasyonunda rol oynayan hormonlar

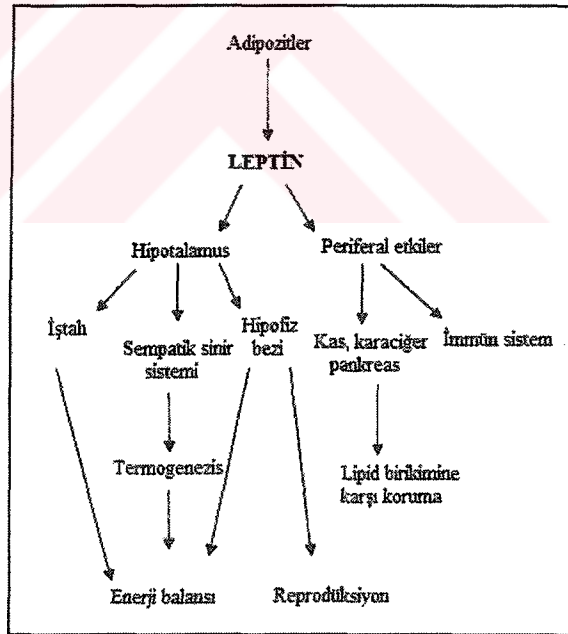
bağlı farklılık göstermektedir. Leptin seviyeleri kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda bulunur; kısmen androjenler tarafından inhibisyona uğrarlar, östrojenler tarafından stimüle olurlar⁽³⁶⁾. Yapılan araştırmalarda leptin seviyelerinin dişi seks hormonları ile pozitif ilişki içerisinde olduğu ve egzersizin indüklediği amenoreli hastalarda dolaşımdaki seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir⁽³³⁾. Kadınlarda daha yüksek olan serum leptin düzeyi için üreme hormonlarındaki farklılığın yanı sıra,

erkeklerle kıyasla, daha fazla subkutan yağ dokusuna sahip olmaları sorumlu tutulabilir. Subkutan leptin ekspresyonunun omental leptin ekspresyonundan anlamlı olarak yüksek olması ve kadınlarda da subkutan yağın omental yağ oranla daha fazla olması bu görüşü desteklemektedir ^(14,37). Androjenler, kültürdeki adipozitlerde leptin sekresyonunu ve leptin mRNA üretimini inhibe ederek erkeklerde serum leptin konsantrasyonlarının pubertedeki düşüklüğüne kısmen aracılık etmektedirler ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Leptin pulsasyonu ile adrenokortikotrop hormon (ACTH) ve kortizol arasında ters bir korelasyon olduğu ileri sürülmesine rağmen bu ilişkinin fizyolojik önemi halen belirsizdir ⁽³²⁾. İn vitro olarak glikokortikoidlerin, leptin üretimini arttırdıkları gösterilmiştir. Ancak, Cushing sendromlu hastalarda yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bilgiler tutarsızdır. Leptin ve adrenal arasındaki kontrol mekanizmasının varlığı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ⁽¹⁴⁾.

1.6. Leptinin fizyolojik rolü

Bir anti-obezite hormonu olarak, leptin için galip gelen görüş; iştahı azaltmak ve beyni etkileyip enerji kullanımını arttırmaktır. *Ob* yada *db* mutasyonlarının bir sonucu olarak total leptin yokluğu yada duyarsızlığı (insensitivitesi) belirgin hiperfajiye, enerji harcamasında azalmaya ve morbit obeziteye neden olmaktadır. Yapılan araştırmalarda periferik ve daha potent olarak intraserebroventriküler leptin enjeksiyonunun, kemirgenlerde



Şekil 5: Enerji balansı ve diğer fonksiyonlar üzerine leptinin etkileri

enerji kullanımını artırarak ve yiyecek alımını inhibe ederek yağ kitlesini ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir ^(40,41). Ayrıca leptin, vücut lipid metabolizması, hematopoezis, pankreatik beta hücre fonksiyonu, ovaryan hücre fonksiyonu,

termogenezis ve immün sistem gibi farklı doku ve sistemler üzerine de etkisi olan önemli bir hormondur (Şekil 5).

Hormonun primer hedef organı hipotalamustur. OB-RL özellikle hipotalamusun ARN'da bulunur ve JAK-STAT sinyali ile transkripsiyonu aktive ederek bazı nöropeptidlerin ekspresyonu üzerine etki eder. Böylece hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenini etkileyen ARN'daki NPY'nin, hipotalamik-hipofizer-tiroidal eksenini etkileyen tirotropin serbestleştirici hormonun (TRH) ve hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenini etkileyen kortikotropin serbestleştirici hormonun (CRH) ekspresyonunu değiştirir ⁽¹⁴⁾. Leptin, direkt oreksijenik (iştah arttırıcı) peptidlerin ekspresyonunu azaltarak, antioreksijenik (iştah azaltıcı) peptidlerin ekspresyonunu arttırarak iştahı ve kilo alımını inhibe eder (Tablo 1) (12,40,42-45).

Tablo 1: Oreksijenik ve Antioreksijenik peptidler.

OREKSİJENİK	ANTIÖREKSİJENİK
PEPTİDLER	PEPTİDLER
NPY	Alfa- MSH
AGRP	POMC
MCH	CRH, Urocortin
Hipocretin (Orexin) 1,2	CART
Galanin	GLP-1
Ghrelin	Serotonin
Cannabinoid	Nörotensinin

NPY; Nöropeptid-Y, AGRP; Agouti-related peptide, MCH; Melanin-konsantr edici hormon, MSH; Melanosit-stimüle edici hormon, CART; Kokain ve amfetamin-regülat edici transkript, POMC; Pro-opiomelanocortin, GLP-1; Glukagon benzeri-peptid-1 CRH; Kortikotropin serbestleştirici hormon,

Bu peptidler içerisinde leptinle ilişkisi en çok araştırılan NPY'dir. NPY, 36 aminoasitli, pankreatik polipeptidler ailesinden bir polipeptiddir. Besin alımını, karbonhidrat ütilizasyonunu, kortikosteroid ve insülin salınımını, lipogenezi potansiyel olarak uyarır ve sentezi leptin tarafından inhibe edilir. Memelilerin beyin dokusunda; hipotalamus, hipokampus ve kortekste yüksek konsantrasyonda

bulunur. NPY'nin beslenme davranışı üzerinde güçlü bir uyarıcı etkisi vardır ve intraserebroventriküler NPY infüzyonunun normal hayvanlarda şişmanlığa neden olduğu gösterilmiştir. Leptinin eksik olduğu *ob/ob* sıçanlarda NPY ve NPY mRNA konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu hayvanlarda leptin verildiği zaman yiyecek alımı ile birlikte NPY konsantrasyonları da azalmaktadır. Böylece NPY'nin, leptinin etkin olabilmesinde kritik bir rol oynadığı kanısına varılmıştır ⁽¹²⁾.

1.6.1. Sempatik Sinir Sistemi üzerine olan etkileri

Sempatik sinir sisteminin aktivitesi, leptin sekresyonunda önemli bir belirleyici etkidir. Leptin sentezi hem yapısal hem de hormonal olarak kontrol edilmektedir. Sentez, enerji rezervinin durumundan etkilenmektedir ve inhibitör feedback yoluyla sempatik sinir sistemi ile düzenlenmektedir.

Leptin sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır. Leptin yetmezliği yada leptin reseptör mutasyonu olan sıçanlarda, sempatik sinir sistemi aktivitesi azalmıştır, buda azalan enerji balansından dolayı obezite gelişimine katkıda bulunur. Bununla birlikte pek çok obez insanda sempatik sinir sistemi aktivitesi artar, bu durumun da obez bireylerde hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir ⁽⁴⁶⁾. Kemirgenlerde periferal yada santral sinir sistemi içerisine verilen farmakolojik leptin dozlarının sempatik aktiviteyi ve kan basıncını arttırdığı gözlenmiştir ⁽⁴⁷⁾. Aynı durum son günlerde Rhesus maymunları üzerinde de gösterilmiştir ⁽⁴⁸⁾. Henüz insanlarda uygulanmamıştır fakat plazma leptin düzeylerinin kalp hızı değişiklikleri ile korele olduğu gözlemlenmiştir ⁽⁴⁹⁾. Bu nedenle obezitedeki yüksek serum leptin konsantrasyonlarının hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Sonuçta leptinin, sempatik sinir sistemini aktive ederek, yara iyileşmesinde, beyin ve kemik gelişiminde, anjiogenezisde, hematopoezde ve kan basıncı regülasyonunda rol oynadığı kanısına varılmıştır ^(36,40,43).

1.6.2. İmmünomodülatör etkileri

Başlangıçta bir tokluk yada doygunluk faktörü olarak tanımlanmış olan leptinin, enerji regülasyonu dışında immün fonksiyonları da düzenlediği gösterilmiştir. Yapısal olarak leptin, helikal sitokin ailesine aittir ve reseptörleri de

hemopoetik sitokin reseptör süperfamilyasındandır. Bu yüzden immün sistem üzerinde etkili olması şaşırtıcı değildir.

Leptin, açlık esnasında, T lenfositlerini direkt regüle eden ve sitokin üretimine aracılık yapan immün süpresyonun potent bir mediatörüdür⁽⁵⁰⁾. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde, leptin makrofajları aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Açlık süresince yada malnütrisyonda leptin seviyelerinin azalması immünsüpresyona yol açar. Kronik leptin eksikliğinde, T helper-1 (Th1) hücre cevabında azalma olduğu fakat Th2 hücre fonksiyonunda ise artma olduğu gösterilmiştir. Son yayınlarda Matarese ve ark.⁽⁵¹⁾ leptinin otoimmünitede de önemli bir rolü olabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir.

Ayrıca leptinin lökosit sentezi üzerine stimüle edici etkisi olduğu ve eritropoetinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, leptin eksikliği hematopoezde aksamalara neden olabilir.

1.6.3. Yağ dokusu, insülin ve leptin

Adipoz doku; immün hücreler, fibroblastlar, kan damarları ve kollajen liflerle çevrelenmiş lipid dolu hücrelerden (adipozit) oluşan gevşek bir konnektif doku tipidir. Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının % 15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Adipoz doku subkutan ve mezenterik bölgelerde geniş lobüler yapıların içine organize olur.

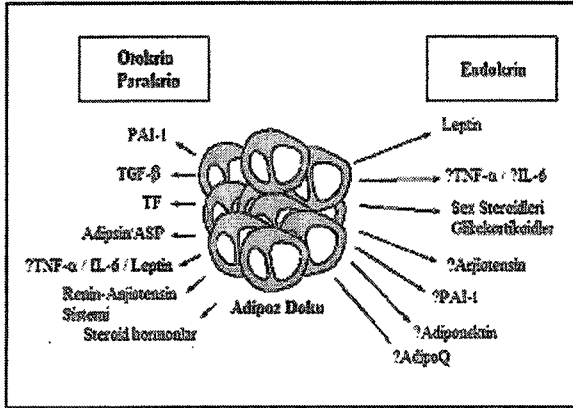
Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren “uniloküler” ve “multiloküler” olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır. Olgunlaşmış uniloküler yağ dokusu (sarı = beyaz yağ dokusu) hücreleri, sitoplazmalarının ortasında bir tek sarı yağ damlacığı içerirler ve nükleusları kenara itilmiştir. Multiloküler yağ dokusu (kahverengi yağ dokusu) hücrelerinin sitoplazmalarında ise çok sayıda lipid damlacığı ve kahverengi mitokondriumlar mevcuttur. Multiloküler yağ dokusu, vücudun her tarafına yayılmış olan uniloküler yağ dokusunun aksine, vücudun belli yerlerinde toplanmıştır. Yani beyaz yağ dokusu, insanlarda adipoz dokunun hakim olan tipidir. Hem adipozit büyüklüğü hem de lokalizasyonu leptin üretiminde etkilidir. Büyük yağ hücreleri küçük yağ hücrelerinden daha fazla leptin içermektedir. Yine subkutanöz yağ dokusu viseral yağ dokusundan daha fazla leptin

salgılamaktadır. Visceral abdominal yağ, serbest yağ asitleri salarak direkt olarak portal dolaşıma direne olup, daha fazla insülin rezistansına neden olurken, subkutanöz abdominal yağ sistemik sirkülasyona drene olur⁽⁵²⁾. Visceral abdominal yağ kadınlarda hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemi gelişimi ile ilişkilidir⁽⁵³⁾. Bu metabolik anormallikler kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetes mellitusun gelişme riskini arttırmaktadır.

Adipoz doku geleneksel açıdan, içerdiği triaçilgliserollerin gerektiğinde enerji amacıyla kullanılmak üzere depolandığı bir dokudur ve organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır. Adipozitler lipogenez ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler. Yağ metabolizması enerji talebine bağımlıdır ve besinsel, hormonal ve nöral sinyaller ile regüle olur.

Açlık sırasında glikoz seviyelerindeki düşüş lipolizi stimüle eder ve kas, karaciğer, böbrek gibi çeşitli dokular tarafından kullanılması için yağ asitlerinin salınımına kılavuzluk eder. Karbonhidrat metabolizması, yağ metabolizmasındaki bu değişime, insülinde azalma ve karşıt regülatör hormonlar diye adlandırılan epinefrin, büyüme hormonu (GH) ve glikokortikoidlerde artış ile aracılık eder. Yağ asitlerinin parsiyel oksidasyonu sonucunda ketonlar meydana gelir; bunlarda beyin ve diğer organlar için alternatif yakıt kaynağı vazifesi görür. Tersine postprandial glikoz ve lipidlerdeki artış, insülinin etkisi ile lipogenez ve adipoz yağ asidi transportunda artış ile sonuçlanır⁽⁵⁴⁾.

Adipoz dokudan salınan birçok protein mevcuttur. Bunlardan özellikle üçünün artmış aktivitesi (tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-6 ve resistin) obesitede görülen artmış insülin rezistansının gelişiminde rol oynar. Buna karşın adiponektin ve leptin ise iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda stimülatör etki yoluyla insülinin az kullanılmasına neden olurlar. Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF, anjiotensinojen ve resistin gibi adipozitten türeyen faktörlerle, feedback yoluyla, adipozit diferansiyasyonu ve lipid depolanması inhibe edilir. Enerji açığı geliştiğinde, adiponektin ve leptin gibi diğer adipozitlerden sekrete edilen proteinlerde azalma, asilasyon stimüle edici protein ve anjiotensin II' de ise aktivasyon görülür. Şekil 6' da adipoz dokudan salınan ürünler gösterilmektedir.



Şekil 6: Adipoz dokudan salınan leptin ve diğer ürünler. Leptin, anjiotensinojen, inflamatuvar sitokinler, kompleman faktörleri (adipsin vb.), koagülasyon fibrinolitik sistem komponentleri ve steroidler, metabolik, nöroendokrin, immün ve kardiyovasküler regülasyonda rol alırlar. Adiponektin ve AdipoQ (Adipocyte complement-related protein) yapısal olarak kompleman C1q ile benzerdirler ve sırasıyla insan ve murine serumunda oldukça bol bulunurlar. Kısaltmalar: ASP; asilasyon stimüle edici protein IL-6; interlökin-6, PAI-1; plazminojen aktivatör-inhibitör tip-1, TF; doku faktörü, TNF-β; transforme edici büyüme faktörü-β, TNF-α; tümör nekrozis faktör-α.

Adipoz dokunun endokrin rolü en iyi leptin ile nitelendirilir. Leptin ile yağ dokusu arasında bir enerji dengesi vardır; yağ depoları azalınca leptin de azalır ve besin alımı enerji kullanımını aşar. Yağ depolarının artışı ise leptini arttırarak iştahı keser ve besin alımı enerji kullanımının altına düşer. Bu şekilde beden ağırlığı göreceli olarak dar sınırlar arasında tutulmaya çalışılır. Total leptin eksikliği yada duyarsızlığı; hiperfaji, morbit obezite, diyabet, çeşitli nöroendokrin bozukluklar ve otonomik ve immün disfonksiyona neden olur ⁽⁴⁰⁾. Leptin iskelet kasındaki, karaciğerdeki, pankreasın beta hücrelerindeki intrasellüler lipid düzeyini, insülin sensitivitesini geliştirerek düşürür. Bu değişiklikler özellikle adrenerjik reseptörlerin santral sempatik aktivasyonu ile ilişkilidir.

İnsülinin leptin sekresyonunu stimüle ettiği yaygın olarak kabul görülmesine rağmen, in vitro bir araştırmada, insülinin leptin üzerinde dual bir etkisinin olduğu gözlemlendi; erken inhibitör etki (48 saatten daha az) ve onu izleyen geç stimülatör etki (48-96 saat). Sonuçta; insülin erken dönemde leptin sekresyonunda inhibisyona, ardından da stimülasyona neden olur ⁽⁵⁵⁾. Uzun süreli insülin infüzyonu veya suprafizyolojik insülin düzeyleri, dolaşımdaki leptin düzeyini arttırırken akut insülin enjeksiyonu leptin düzeyinde değişiklik yapmaz ⁽¹⁴⁾.

Bilindiği gibi leptin reseptörleri, JAK-2 ve STAT-3 yollarını aktive eder. Son zamanlarda insülinin, bu iki yolun ekspresyonunu upregüle edebildiği gösterilmiştir⁽⁵⁶⁾. Bu da bizlere insülinin normal farelerde yiyecek alımını nasıl inhibe edebildiğini ve sinyalizasyon yeteneği oldukça azalmış leptin reseptörleri olan fa/fa Zucker farelerde neden bu inhibisyonu gerçekleştiremediğini izah etmektedir.

1.6.4. Leptinin reproduktif nöroendokrin rolü

Leptinin endokrin sistem üzerindeki rolleri; hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın, GH, prolaktin ve diğer ön hipofiz hormonlarının, pankreatik beta hücreler tarafından üretilen insülinin ve ovaryan granüloza hücrelerden sekrete edilen steroidlerin regülasyonudur (36,40,43).

Leptinin hipotalamus-hipofiz-gonadal aksda reseptörlerinin olması, onun önemli bir reproduktif nöroendokrin rolünün olduğunu düşündürmüştür (57-60). Bu olasılık McCann ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile desteklenmiş; leptinin hipofiz ve/veya hipotalamik alana olan potansiyel etkisi ile gonadotropin salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir (61). Hipotalamik ARN explantlarında yapılan in vitro çalışmalarda da leptinin gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) sekresyonunu anlamlı olarak attırdığı gösterilmiştir (61). Leptin ya direkt olarak GnRH nöronlarına yada indirekt olarak internöronal alan aracılığı ile GnRH salınımına etki etmektedir (62,63). Son yayınlarda, leptinin bu etkisinin bir parçada kokain ve amfetamin- regülated transcript (CART) aracılığı ile olabileceği öne sürülmekte ve hatta leptinin GnRH sekresyonu üzerine olan kontrolünde CART'ın, NPY'ye oranla daha önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (64,65).

Hipofiz doku kültür çalışmalarında ise leptinin, prolaktin, folikül stimülan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salınımında doza bağımlı artış yaptığı gösterilmiş (61); aç dişi farelerde, eksojen leptinin serum LH seviyelerini arttırdığı, pulsatil LH sekresyonunda azalmayı önlediği ve LH ile prolaktindeki ani yükselişleri düzenlediği gösterilmiş (66-69). Bundan başka aç dişi Rhesus maymunlarında yapılmış olan çalışmalarda da, açlığın indüklediği plazma LH ve FSH seviyelerindeki süpresyonu leptinin önlediği gösterilmiştir (70).

Deney hayvanlarında ve in vitro çalışmalarda, östrojenlerin leptin salınımını regüle ettiği gösterilmiştir (29). Buna dayanarak hem menstrüel siklustaki leptin artışının (71,72) hem de leptinin kadınlarda erkeklerden daha fazla oluşunun nedeni izah edilebilmektedir (35,73,74). Östrojen tedavisi alan transseksüel erkekler üzerinde yapılan bir araştırmada leptin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (75). Ayrıca leptinin postmenopozal kadınlara oranla premenopozal kadınlarda daha yüksek olması östrojenin leptin üzerine olan stimülatör etkisini desteklemektedir (29,76).

Leptinin regüle ettiği LH sekresyonunun ve hipotalamik hipofizer gonadal aksın kesin mekanizması net bilinmediği halde püberte öncesi farelere ve primatlara leptin verildiğinde pübertenin hızlandığı gözlemlenmiştir. Normal çocuklarda vücut yağ kitlesinin artmasıyla püberteden önce leptin düzeyleri yükselir ve pübertenin başlangıcında pik yapar. Buna göre insanlarda püberteyi leptinin başlatabileceği öne sürülmüştür. Bunun tersine inaktif leptin reseptör mutasyonları olan kişilerde ise morbid obezite ve hipogonadotropik hipogonadizm olduğu gözlenmiştir^(14,37).

Püberte öncesi, püberte sırası ve püberte sonrasında serum leptin konsantrasyonlarının kızlarda, erkeklere oranla daha fazla olduğu araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir. Pübertedeki kızlarda 17- β -östradiol konsantrasyonları leptin seviyeleri ile pozitif ilişkili iken pübertedeki erkeklerde testosteron konsantrasyonları leptin seviyeleri ile negatif ilişkilidir⁽³⁴⁾. Yapılan araştırmalarda pübertenin başlaması ile birlikte, kızlarda leptinin arttığı fakat erkeklerde azaldığı gösterilmiştir⁽³⁹⁾.

Pübertenin başlaması için vücutta yeterli yağ dokusu depolarının bulunması gereklidir. Orta derecede şişman kızlarda püberte erken başlamaktadır. Patolojik şişmanlık durumlarında, malnütrisyonlularda, kronik hastalığı olanlarda, anoreksia nervozalı kızlarda pübertenin başlaması gecikmektedir. Püberte uyku sırasında hipotalamik-hipofizer gonadotropinlerin ve büyüme hormonunun pulsatil olarak salınması ile başlamaktadır. Genetik olarak leptin eksikliği ve infertilitesi bulunan *ob/ob* farelerin leptin ile tedavisi sonucunda; dişi farelerde ovaryum ağırlığı, erkek farelerde ise testis ağırlığı artmış ve ayrıca histolojik incelemelerinde gonadal stimülasyon bulguları gözlenmiştir. Bir başka çalışmada ise normal dişi farelere leptin verilmesi, üreme fonksiyonlarının erken olgunlaşmasına yol açmıştır⁽¹⁴⁾.

Kızlarda pübertede serum leptin düzeyindeki her 1ng/ml artışın, menarşın bir ay erken başlamasına neden olduğu ve yağ dokusu kitlesindeki artış oranının, menarş yaşı ile benzer biçimde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar; leptinin pübertenin başlaması, üreme fonksiyonlarının olgunlaşması ve seks steroidleri ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir^(13,37-39,77).

Bununla birlikte püberte gelişiminde leptinin rolü ile ilgili pek çok tartışma vardır. Cheung ve ark.⁽⁷⁸⁾ leptinin püberteyi başlatan primer sinyal olmadığını savunmaktadırlar. Ayrıca erkek Rhesus maymunlarda yapılan bir çalışmada pübertenin leptin seviyelerindeki değişikliklerle ilişkisinin olmadığı ortaya konmuştur ⁽⁷⁹⁾. Benzer şekilde erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda leptin seviyelerinin 47. günde arttığı ve bununla testosterondaki artışla aynı zamana rastladığı gösterilmiştir ⁽⁸⁰⁾. Keza dişi sıçanlarda gelişimin geç jüvenil periyodu sırasında leptin seviyelerinin arttığı fakat peripübertal periyot sırasında azaldığı gözlenmiştir ⁽⁸¹⁾. Sonuçta pübertenin başlangıcında leptinin rolü hakkında tam bir fikir birliği hala yok görünmekle birlikte en azından kolaylaştırıcı bir rolünün olduğu düşünülmektedir.

1.6.5. Fetüs ve Yenidoğanda Leptin

Fetüsteki leptin plasenta ve fetal dokular tarafından üretilmektedir. Leptin fetal kord kanında gestasyonun 18'inci haftasından itibaren saptanabilir. Otuz dört haftaya kadar konsantrasyonu çok düşüktür. 34.üncü haftadan itibaren leptin konsantrasyonu dramatik olarak artmaya başlar (% 500 veya daha fazla). Bu yükseliş yağ kitlesi ve vücut ağırlığında aynı zaman periyodu içinde meydana gelen büyük artışla açıklanabilir. Yapılan araştırmalarda kord kanındaki leptin konsantrasyonu vücut yağ içeriği arasında direkt bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Düşük gestasyon yaşı olan veya intrauterin büyüme geriliği olan infantlar gibi düşük vücut yağ içeriği olan yenidoğan infantlarda da kord kanında leptin konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Miadında doğan, benzer vücut ağırlığına sahip erkek ve kızlarda kord kanı leptin konsantrasyonu birbirine yakındır. İn utero leptin düzeyi annenin sigara içiciliğine cevap olarak azalır. Anne sütünde de bulunabilen leptin, gastrointestinal kanaldan kana geçip neonatal beslenmeyi ve büyümeyi düzenler. Enerji rezervlerini beyine iletmenin dışında, leptinin yenidoğan infantlarda hematopoezi ve lenfopoezi yükselttiğini gösteren birçok araştırma mevcuttur ^(14,37).

1.7. Obezite ve Leptin

Fizyolojik düzeyde obezite, yağ dokusunda sağlığı bozacak boyutta, anormal veya aşırı düzeyde yağ birikimi olarak tanımlanabilir. Bugün bile obezite küresel boyutta bir halk sağlığı problemi ve ekonomik bir sorundur. Bu şişmanlık sorunu küreselleşmenin etkisi ile, toplumların beslenme alışkanlıklarında oluşan değişimlere paralel olarak artış göstermektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde "beslenme alanında geçiş dönemi" olarak tanımlanan süreç, şişmanlık boyutunun artmasında rol oynamaktadır. Bu süreç, kentleşmede yaşanan olumsuz koşullar, demografik ve epidemiyolojik değişim, enfeksiyon hastalıklarının sıklığında azalma, beklenen yaşam sürelerinde uzama, kronik hastalıkların görülme sıklığında artış gibi pek çok sosyal, kültürel, ekonomik ve sağlık koşullarından etkilenmektedir

Klinik olarak obeziteyi tanımlamak için en yararlı ve en pratik gösterge olarak, kilonun boyun karesine oranlanması (kg/m^2) ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilmiş yeni dereceli sınıflama sisteminde VKİ $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ve üzerinde olanlar aşırı kilolu, $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ve üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edilmiştir (Tablo 2) ⁽⁸²⁾. Bununla birlikte aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu sağlık riskleri, $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ den itibaren artan VKİ ile birlikte progresif olarak artmaktadır ve en azından endüstrileşmiş ülkelerde $20\text{-}22 \text{ kg}/\text{m}^2$, ye yakın bir ölçüm değerinin kriter alınmasının daha yararlı olabileceği düşünülmektedir. VKİ $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ve üzerinde olan kişilerin tüm dünyadaki sayılarının bugün için 250 milyonun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir, yani bu kişiler dünya nüfusunun %7'sini oluşturmaktadırlar.

Tablo 2: VKİ değerlerine göre DSÖ' nün obezite sınıflaması

Sınıflandırma	VKİ (kg/m^2)
Düşük kilo	< 18,5
Normal aralık	18,5 – 24,9
Aşırı kilo	≥ 25
Pre-obez	25,0 – 29,9
Obez sınıf I	30,0 – 34,9
Obez sınıf II	35,0 – 39,9
Obez sınıf III	≥ 40

Türkiye'de Obezite Prevalans Çalışması 24788 (Kadın: 13708, %55.3; Erkek: 11080, %44.7) erişkin (>19 yaş) birey üzerinden yapılmıştır. VKİ > 30 kg/m² baz alınarak yapılan çalışmada, Türkiye'de obezite prevalansı %22.3 bulunmuştur. Prevalans kadınlarda erkeklerden (Kadın: %29.9, Erkek: %12.9), kentsel alanlarda yaşayanlarda kırsaldaki gruptan (Kentsel %23.8, Kırsal %19.6) daha fazla olarak tespit edilmiştir.

Bir bireyin şişman olup olmadığının tanımlanabilmesi için vücut ağırlığının, vücut bileşiminin ve vücuttaki yağ dağılımının değerlendirilmesi gerekmektedir. Vücut bileşimi; büyüme ve gelişme, yaşlılık, etnik özellikler, cinsiyet, beslenme durumu, özel diyetler, egzersiz, hastalık, genetik etmenlerden etkilenmekte ve değişkenlik göstermektedir. Terminolojiye biraz açıklık getirmek gerekirse;

- Vücut bileşeni: Yağ kitlesi, yağsız kitle, ekstrasellüler sıvı gibi vücudu oluşturan yapılardan her biri,
- Yağ kitlesi: Vücuttaki trigliserid (TG) kitlesi toplamı,
- Adipoz doku: Yağ kitlesi ve kendisine ait destek dokular,
- Yağsız kitle: Adipoz doku dışındaki tüm vücut bileşenleri olarak tarif edilir.

Vücut bileşenlerini saptamak için pek çok yöntem bulunmaktadır; ancak, özellikle saha çalışmalarında en çok kullanılan yöntemler antropometrik ölçümlerdir. Bunlar ;

1. Vücut ağırlığı: Mümkünse dijital tartılar kullanılmalı. Denekler hafif elbiselerle, açken ve boş bir mesane ile tartılmalıdır. Tartma işlemlerinin günün aynı saatinde yapılması tercih edilir.
2. Boy: En yakın milimetreye göre stadiometre ile ölçülür. Denekler çıplak ayaklı, ayaklarını birleştirerek ve ileriye gösterecek şekilde tutarak ayakta dururlar. Boyda maksimum ölçümü alabilmek için denek derin nefes almış iken ölçüm yapılmalıdır.
3. Bel çevresi: Alt kaburga sınırı ile krsta iliaka arasındaki orta noktadan hafif ekspirasyon sonunda ayak açıklığı 20-30 cm olacak şekilde horizontal bir mezura ile ölçüm yapılmalıdır. Bel çevresi ölçümleri vücut yağını yansıtır ve kemik yapılarının çoğunu (omurga hariç) ve büyük kas kitlelerini kapsamaz ve bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez.

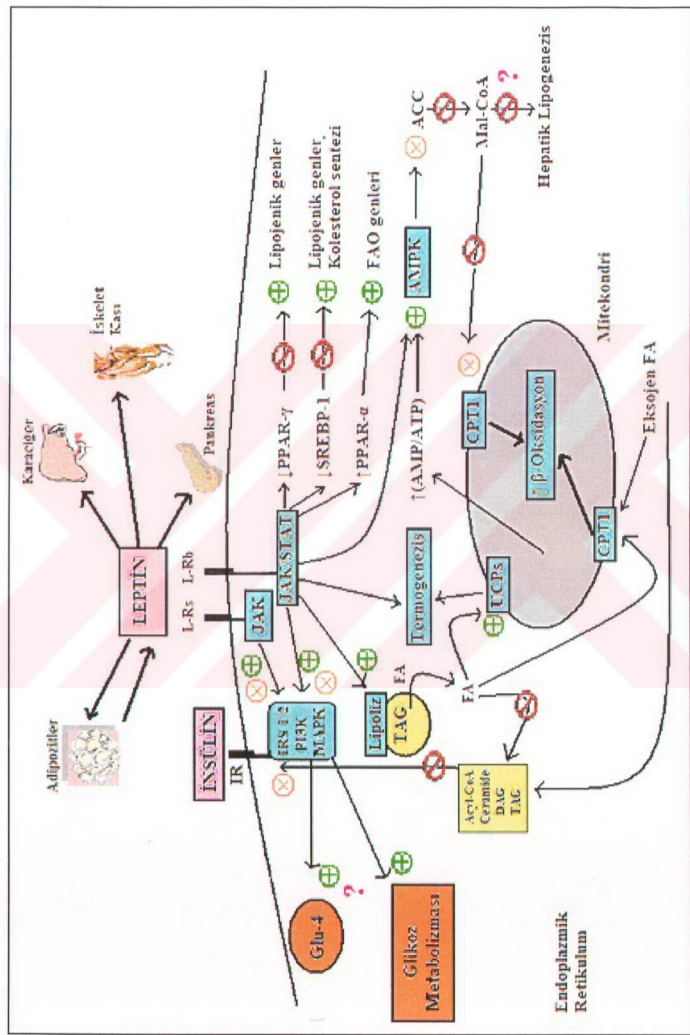
4. Kalça çevresi: Maksimum kalça çevresi horizontal çelik bir mezura ile yine horizontal pozisyonda ayak açıklığı 20-30 cm olacak şekilde trokanterlerin en geniş kısmından ölçülür. İntraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkilidir. Kalça çevresinin değeri vücut kompozisyonu hesabında sınırlıdır. Kalça çevresini, kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi ve pelvis boyutu etkilediği gibi yağ da etkilemektedir.
5. Uyluk çevresi: Bacak öne doğru uzatılıp hafif bükülüp gluteal kıvrım düzeyinden ölçülür, uyluktaki yağı yansıtır fakat kas kitlesinden de etkilenir.
6. Deri kıvrımı kalınlıkları: Vücudun sol tarafına hassas metreler kullanılarak 0,2mm hata payı ile ölçülür. Subkutan yağ dokusunu ölçer.
Bu antropometrik ölçümler yardımı ile VKİ ve bel/kalça oranları hesaplanarak obezite değerlendirilmesi yapılabilir.

Bilindiği gibi obezite heterojenik bir hastalıktır ve yiyecek alımındaki artış, bazal metabolik hızdaki düşüş ve fiziksel aktivitenin azalması gibi pek çok faktör, pozitif enerji balansına ve kilo artışına yol açar. Vücut yağ kitlesindeki artış, vücut tarafından alınan enerji ile tüketilen enerji arasındaki dengenin alım yönüne kayması ile oluşmaktadır. Vücut yağ dokusunun aşırı artması ile karakterize olan obezite hastalığında, serum leptin konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir ⁽⁸³⁾. Yapılan çalışmalarda, VKİ 27 kg/m² olan bireylerin serum leptin seviyeleri normal VKİ' ne sahip olan (25 kg/m²) bireylere göre dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir ⁽⁸³⁾. Leptin seviyesi obez hastalar arasında farklılıklar göstermekle birlikte artan vücut yağ oranı ile paralel olarak pozitif yönde bir korelasyon göstermektedir ^(83,84). Buna ilaveten, yapılan çalışmalarda, normal ve normalin altında yağ kitlesi olan insanlarda da leptin konsantrasyonu ile vücut yağ oranı arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir ⁽⁸⁵⁾. Obezite leptin yoksunluğu olan insanlarda gözlenmektedir fakat obez bireylerin çok büyük bölümünde leptin formasyon yada fonksiyonunda bir defekt yoktur ⁽⁸⁶⁾.

Genetik olarak leptin eksikliği bulunan ve şişman olan *ob/ob* farelere leptin verildiğinde; fizik aktivitelerinin arttığı, yiyecek alımlarının azalarak kilo kaybettikleri, glikoz intoleransının kaybolduğu ve diyabetlerinin düzeldiği saptanmıştır. Bu çalışmalar, yağ dokusunda sentezlenerek dolaşıma verilen leptinin beyindeki doyumluk merkezini etkilediğini, vücut yağ dokusu kitlesini ve

vücut ağırlığını düzenlediğini düşündürmüştür. Ancak bazı şişman insanlarda, şişman olan *ob/ob* farelerin tersine, leptin düzeylerinin yüksek olarak saptanması, şişmanlarda leptinin etkisinin yetersiz olduğunu yada bir direncin var olabileceğini akla getirmiştir. Böylece şişman insanlarda yağ dokusu kitlesi arttıkça leptin sentezi artmakta ancak doyumluk merkezi leptine duyarsız olduğu için artmış yiyecek alımı sürmekte ve yine yağ dokusu kitlesi ve leptin sentezi artmaktadır. Nitekim genetik olarak şişman ve diyabetik olan *db/db* farelerde leptin reseptöründe mutasyon olduğu ve bu farelerin leptin tedavisine yanıt vermedikleri saptanmıştır (12-14).

Şekil 7: (Arkada) Periferal leptin sinyalizasyonu ve metabolik hedefler. Leptin adipozit dokudaki, karaciğerdeki, pankreas ve iskelet kasındaki, JAK/STAT sinyalizasyon yolu ile aktive olan, periferal L-Rs reseptörlerine bağlanır. Hedef hücreler SREBP-1, PPAR- γ ve PPAR- α gibi transkripsiyon faktörleri içerirler. Leptin SREBP-1, PPAR- γ 'nın mRNA ekspresyonunu süprese eder böylelikle kolesterol sentezi, gliserolipid sentezi ve lipogenezise karışan hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonu bloke olur. Ayrıca leptin, bağlanmamış proteinlerin ve yağ asit oksidasyonu genlerinin global bir aktivatörü olan PPAR- α 'nın mRNA seviyelerini artırır. Depolanmış TAG leptin tarafından lipolize uğrar ve bağlanmamış proteinlerin aktivasyonunu stimüle edebilen yağ asitlerinin salınımına neden olur. Sonuçta da sellüler ATP seviyelerini düşürür ve termogenezise katkıda bulunur. İskelet kasında ve diğer dokularda leptin AMPK'yı, ACC'nin azalan aktivitesini malonil-CoA sentezini aktive eder böylece β -oksidasyonda hız kısıtlayıcı basamak olan CPT-1'in inhibisyonu önlenmiş olur. Ayrıca leptin insülinin lipojenik etkilerinde inhibe eder. Kısaltmalar: LRs; kısa leptin reseptörü, L-Rb; uzun leptin reseptörü, IR; insülin reseptörü, IRS-1; insülin resptör substrat-1, PI3K; fosfotidilinozitol 3-kinaz, MAPK; mitojen aktive edici protein kinaz, FA; yağ asidi, TAG; triaçilgliserol, DAG; diaçilgliserol, AMPK; AMP-aktive edici protein kinaz, ACC; asetil-CoA karboksilaz, CPT; karnitil palmitoiltransferaz, UCP; bağlanmayan protein, FAO; oksidatif yağ asidi, PPAR α - γ ; peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- α ve γ , SREBP1; sterol regülatör element bağlayıcı protein-1, \otimes ; inhibisyon, \oplus ; stimülasyon, \ominus ; leptin tarafından blokasyon.



Şekil 7: Periferik leptin sinyalizasyonu ve metabolik hedefler

2. MENOPOZ

2.1. Tanım

Menopoz sözcüğü ilk olarak 1812 yılında Gardanne isimli bir Fransız jinekolog tarafından kullanılmıştır. Latince olarak *Meno=Ay Pause=Son* anlamına gelen kelimelerin birleşiminden türetilmiştir ve kelime anlamı olarak adet kanamasının kalıcı olarak kesilmesidir. Yaşayan her kadın için fizyolojik olmasına karşın oluşturacağı sonuçlar açısından patolojik kabul edilmelidir.

Menopoz ovaryan aktivitenin kaybını takip eden dönemde menstruasyonun tamamen kesildiği noktadır. Perimenopoz, menopoz öncesi ve sonrası dönemdir. Klimakterium ise, ovulasyon fonksiyonunun tamamen ortadan kalktığı ve reproduktif durumdan postmenopozal döneme geçişi simgeleyen ve postmenopozal yılların tamamını içeren bir deyimdir ⁽⁸⁷⁾.

Biyolojik yaşlanma evrensel ve kaçınılmazdır. Kadınlardaki ortalama yaşam beklentisi Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 81, ülkemizde ise 67,3 olarak bildirilmiştir. Ortalama menopoz yaşı ise ABD'de 51,4 yaş ülkemizde ise 48 yaş civarındadır. 2025 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %23'ünün 60 yaş ve üstü insanların oluşturacağı sanılmaktadır ⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾.

İrk, parite ve boy uzunluğu, sosyoekonomik düzey, evlilik ve oral kontraseptif kullanımı menopoz yaşını etkilememektedir. Sadece sigara kullanan kadınlar ortalama 1,5 yıl önce menopoza girmektedirler. Vücut yağ kitlesinin östrojen üretimindeki rolü nedeniyle zayıf kadınlarda menopoz biraz daha erken olmaktadır. Daha önce abdominal histerektomi olmuş kadınlarda da ovaryan beslenmenin bozulmasına bağlı olarak menopoz yaşı daha erkendir ⁽⁸⁷⁾.

Menopozdan sonraki erken dönemde öncelikle vazomotor semptomlar (ateş basması, terleme, çarpıntı, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi) ortaya çıkmakta ,bunu uykusuzluk, depresyon gibi psikolojik sorunların ortaya çıkışı izlemektedir. Kadınları uzun dönemde vajinal atrofi, vajinal kuruluk, disparoni gibi ürogenital problemler ile osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığı gibi sorunlar beklemektedir.

2.2. Menopoz ve Hormonal Değişiklikler

Kırk yaşlarında kadınlarda anovulatuvar sikluslar artmakta ve buna bağlı olarak da siklus süreleri uzamaktadır. Bu dönem menopoz öncesi yaklaşık 2-8 yıl arasında değişmektedir. Aynı zamanda her siklusta gelişmekte olan follikül sayısı da azalmaktadır. Menstrüel siklustaki değişiklikler FSH seviyesinde artma, inhibin seviyesinde azalma ile birlikte östradiol (E2) ve LH düzeylerinde değişiklik olmaması ile karakterizedir. E2 menopoz öncesi dönemde, folliküler büyüme ve gelişme devam ettikçe, normal sınırlarda kalmaktadır. Menopoz sonrası dönemde ise maksimum 1-3 yıl içinde, ovaryan follikül kalmaz ve FSH 10-20 kat, LH da yaklaşık 3 kat artar. Hem FSH hem de LH'ın artışı ovaryan yetmezliğin bir kanıtıdır artık. FSH seviyeleri LH seviyelerinden daha yüksektir çünkü LH kandan daha hızlı temizlenir (LH'ın yarı ömrü yaklaşık 20 dakika iken FSH'ın 3-4 saattir) ve inhibin gibi LH için spesifik negatif feedback yapacak bir peptid olmaması da bu durumda etkilidir ⁽⁸⁷⁾.

Postmenopozal over primer olarak androstenedion ve testosteron salgılar. Her ne kadar postmenopozal overden salınan başlıca hormon androstenedion olsa da, aslında postmenopozal androstenedionun büyük bir bölümü adrenal bezden salınır, overden ise oldukça az bir bölümü salgılanır. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfatlanmış şekli (DHEAS) primer olarak adrenal bezden kaynaklanır, yaşla birlikte azalır. Menopoz sonrası DHEA seviyesi yaklaşık %70, DHEAS seviyesi de yaklaşık %74 azalır. Testosteron üretimi ise menopoz sonrası yaklaşık %25 oranında azalır. Fakat postmenopozal over, premenopozal overden daha fazla testosteron salgılar.

Menopoz sonrası E2 seviyesi 10-20pg/ml.dir. Bunun çoğu periferik dönüşümden kaynaklanmaktadır. Serum östron seviyesi ise postmenopozal dönemde 30-70 pg/ml.dir. Günlük 45 µg'lık östrojen üretiminin büyük çoğunluğu periferik androstenedionun dönüşümüne bağlıdır. Androstenedionun östrojene dönüşüm yüzdesi vücut ağırlığı ile ilgilidir. Artan vücut ağırlığı ile birlikte östrojen üretimindeki artışın nedeni muhtemelen yağ dokusundaki androjenlerin aromatisasyonudur. Bu yüzden vücut ağırlığı dolaşımdaki östrojen ile pozitif ilişkilidir ⁽⁸⁷⁾.

2.3. Menopozda Hormon Tedavisinin Yeri

Tüm bu problemlerin sonucunda kadınlara, menopozla birlikte ortadan kaybolan östrojen hormonunun verilmesi gündeme gelmiştir. Gerçektende östrojen tedavisi menopozda vazomotor semptomların ve ürogenital bulguların ortadan kaybolmasını sağlamakta ve uzun dönemde ise osteoporozun önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Östrojen tedavisindeki asıl sorun hangi hormonların, hangi yoldan, ne dozda ve ne süreyle verileceğidir.

Doğal östrojenlerin başlıcaları; östradiol (E2), östron (E1) ve östriol (E3) dür. Bunlardan en fazla sentez edileni ve vücutta etkinliği en fazla olan östradioldür. Bu bileşikler estran veya diğer adıyla 19-Norandrostan diye bilinen 18 karbonlu bir iskelete sahiptirler. Diğer steroid hormonlardan farklı olarak, A halkası aromatik (üç doymamış bağa sahip) bir halkadır. Dolaşımdaki östradiolün yaklaşık %38'i seks hormon bağlayıcı globüline, %60'ı albümine bağlıdır ve %2-3'ü de serbest halde bulunur. Hormonal etkinlik gösteren sadece serbest östrojen fraksiyonudur⁽⁸⁷⁾.

Östradiol ile östron karaciğer hücrelerinde 17β-hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi yardımı ile iki yönlü bir reaksiyonla birbirine dönüştürülürler. Östron ve östradiolün karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan ilk ve en önemli metaboliti östrioldür; bu dönüşüm 16α-hidroksiöstron üzerinden olur. Östradiol, östron ve bunlardan oluşan östriol, karaciğerde sülfürik asit ve glikuronik asitle konjuge edilerek inaktif duruma getirilirler. Bu konjugatların büyük bir kısmı safra içinde atılır; fakat safra içinde barsaklara gelen konjugatlar enterohepatik sıklusa girerler. Konjugatların bir kısmında böbreklerden idrarla atılır.

Hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojenler ise yapılarına göre; doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar;

1- Doğal Östrojenler: 17 β östradiol, Mikronize östradiol, Östradiol valerat, Östron, Piperazin östron sülfat, Östriol, Konjuge equine östrojen (Kon.E2)

2- Sentetik Östrojenler: Etinil östradiol, Quinestrol

Bu östrojen formları içinde günümüzde en sık kullanılanlar doğal östrojenlerdir. Sentetik östrojenler, yan etkileri ve uzun yarılanma ömürleri nedeni ile postmenopozal hormon replasman tedavisinde kullanılmamaktadır. İlaçların birbirlerine olan üstünlükleri pek belirgin değildir ve kullanılan hormon preparatının hangisinin olduğu sonucu pek fazla etkilememektedir. Bir diğer şekilde verilmiş

yollarına göre sınıflandırılırlar. Klinik kullanımda da uygunluğu açısından bu şekilde sınıflandırma daha sık kullanılmaktadır: 1-Oral östrojenler, 2-Parenteral östrojenler, 3-Perkütan östrojenler, 4-Transvajinal östrojenler, 5-Subkutan implantlar, 6-İntranasal spreyler ve dilaltı östrojenler.

Oral östrojenlerin, kullanım kolaylığı açısından, yaygın uygulama alanı bulunmaktadır. Doğal östradiol gastrointestinal sistemde inaktive edildiğinden oral kullanılamaz. Ancak 17. karbon atomuna eklenen etinil grubu sayesinde suda çözünebilmekte ve yüksek oranda emilebilmektedir. Mikronizasyon doğal östrojenlerin emilimini sağlamak için kullanılan diğer bir yöntemdir. Oral östrojen preparatlarının en önemli avantajı alındıktan sonra ilk olarak karaciğerden geçerek diğer östrojen formlarına oranla kan lipid profili üzerine daha olumlu etkilerinin olmasıdır. Ancak diğer taraftan koagülasyon faktörleri, safra, kolesterol ve hormon bağlayıcı globülinler de östrojenin karaciğere olan bu etkisinden dolayı artmaktadır. Bunun sonucunda da hipertansiyon, venöz trombozlar, pulmoner emboli, safra taşı gibi istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Parenteral tedavide intramüsküler enjekte edilen östradiol esterleri kullanılmaktadır. Bu preparatların dezavantajları, sabit kan düzeyi elde edilememesi ve iki enjeksiyon arası geçmesi gereken sürenin kişiden kişiye oldukça fark göstermesidir. Ayrıca oral östrojenler gibi karaciğerden ilk geçiş etkisine sahip olmadıklarından lipid profili üzerinde de olumlu etkileri yoktur. Hastalar da enjeksiyon formunu pek benimsemediklerinden klinik kullanımları oldukça nadirdir.

Topikal olarak östrojen içeren kremlerin, kullanımları esnasında lokal etkilerinin azaltılabilmesi için, mümkün olduğu kadar yaygın olarak ve sık sık kullanım yeri değiştirilerek uygulanmalıdır. Perkütan kullanımın bir diğer formu da transdermal bantlardır. 3-4 günde bir yada haftada bir değiştirilen bantlar ile fizyolojik östradiol düzeyleri elde etmek mümkün olabilmektedir. Kan lipidleri üzerine olan olumlu etkileri oral kullanıma oranla daha zayıftır. İçerdikleri maddelerden dolayı deride allerjik reaksiyon oluşturabilmeleri ve derinin özelliğine göre emilim farklılıklarının olması bu formun dezavantajlarından.

Transvajinal östrojenler vajinal kremler şeklinde olabildikleri gibi vajinal halkalar şeklinde de olabilirler. Vajinal kullanılan östradiol preparatlarının avantaj ve dezavantajları, transdermal sistemde olduğu gibidir. Burada önemli bir nokta vajen

mukozasının düşük dozda östrojenlere bile olumlu yanıt vermesidir. Bu nedenle sistemik östrojen kullanımının kontrendike olduğu hallerde bile sadece vajinal atrofiyi düzeltmek için düşük doz östrojen kullanılabilir.

Subkutan implantlar deri altına yerleştirilen ve içerdikleri hormonu yavaş bir şekilde uzun dönemde salan milimetrik implantlardan oluşmaktadırlar. Östradiole ek olarak testosteron içeren bazı formları özellikle osteoporotik hastalara başarı ile uygulanmaktadır. İmplantların 6 ay aralarla değiştirilmesi gerekmektedir. En önemli dezavantajı uterusu olan bazı hastalarda aşırı kanamalara yol açmaları ve yerleştirilmelerinin cerrahi işlem gerektirmesidir.

İntranazal spreyler ve dilaltı östrojenler son yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. Ancak kullanımları pek pratik değildir zira uygulamayı takiben serum östron ve östradiol seviyeleri süratle yükselir ve 3 saat sonra normal düzeylerine iner. Bu nedenle kısa aralıklarla uygulamayı gerektirirler.

Vücuttaki esas progestin hormon ise progesterondur. Progesteron; pregnandan türeyen ve 19 karbonu olan Δ^4 -pregnendion iskeleti içeren, 21 karbonlu bir steroiddir. Progesteron plazmada bir transport proteini olan transkortine kısmen bağlanmış olarak bulunur; transkortin plazmada kortikosteroid hormonları da bağlar. Progesteron karaciğerde hızlı metabolize edilir; başlıca metaboliti pregnandioldür. Bu metabolit karaciğerde glikuronik asit ile konjuge edilir ve böbreklerden atılır. Doğal progesteronun, gastrik mukozadan emilimi çok azdır. Oral progestatif aktiviteyi elde edebilmek için, progesteronun C-17 pozisyonunda değişime uğraması (7-asetikoprogestinler) veya testosterondan C-19'un çıkartılıp, C-17'ye bir etinil grubunun yerleştirilmesi (19-norprogestinler) gerekir. Kullanımı en yaygın olan progesteron, medroksiprogesteron asetatıdır (MPA) ⁽⁸⁷⁾.

Hormon replasman tedavisinde progesteronların kullanım amacı ise östrojenin özellikle endometriumdaki etkilerini karşılamaktır. Östrojen , progesteron ile karşılanmadan kullanıldığı takdirde %20-30 oranında hiperplaziye neden olmakta ve endometrium kanseri riskini yaklaşık 4-8 kat artırmaktadır. Progesteron hücrelerdeki östrojen reseptör sayılarını azaltır, hücre içinde 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz ve sulfotransferaz enzimlerini aktive ederek östradiolun östrona dönüşümünü arttırır. Bu etkiler ile birlikte hücrenin mitotik aktivitesini azaltır. Progesteron grupları ise;

1- Pregnan grubu (21-Karbon atomlu): Medroksiprogesteron asetat, Megestrol asetat, Siproteron asetat, Didrogesteron, Klornordinon asetat, Medrogeston, Demegeston, Promogeston, Trimegestonel, Nomegestrol asetat,

2- Estran grubu (19-Nortestosteron ailesi): Norethindron, Norethindron asetat, Nomegestrol, Norethinodrel, Linestrenol, Ethinodiol diasetat, Dienogest

3- Gonan grubu (18-Karbon atomlu): Levonorgestrel, Desogestrel, Norgestimate, Gestoden

Günümüzde Östrojen + Progesteron preparatları iki değişik şekilde kullanılabilir;

1- Siklik tedavi: Siklik kullanımda normal menstrüel sıklusa uygun olarak siklusun 2.fazına progesteron eklenmektedir. Yapılan çalışmalarda etkinlik açısından kullanılan progesteron türü ve dozundan ziyade kullanım süresi önemlidir. 10 günlük progesteron tedavisinin, endometriumu hiperplaziden korumada yeterli olduğu ancak iyi sonuçların 14 günlük tedavi ile elde edildiği bildirilmiştir. Sık kullanılan östrojen+progesteron kombinasyonları;

Günlük östrojen:	0,625mg Kon.E2 veya 1,25mg estropipate veya 1,0mg mikronize östradiol
Günlük progesteron: (her ayın 2 haftası kullanılırlar)	0,7mg norethindron veya 200mg mikronize progesteron veya 5mg MPA

2- Devamlı tedavi: Östrojen ve progesteron hiç ara verilmeden birlikte kullanılır. Bu tedavide amaç endometriumu sürekli atrofide tutmaktır. Bu tedavinin en önemli iki avantajı kullanım kolaylığı ve progesterona bağlı sıvı retansiyonu göğüslerde gerginlik gibi semptomların daha az görülmesidir. Ancak kullanım sırasında görülebilecek ara kanamalar bu tedavinin dezavantajıdır. Sık kullanılan kombinasyonlar:

Günlük östrojen:	0,625mg Kon.E2 veya 1,25mg estropipate veya 1,0mg mikronize östradiol
Günlük progesteron:	0,35mg norethindron veya 100mg mikronize progesteron veya 2,5mg MPA

Her iki tedavi şeklinde de en sık kullanılan konjuge östrojen + medroksiprogesteron asetat (Kon.E2+MPA) kombinasyonudur. Konjuge östrojenler suda çözünür ve gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olurlar. Metabolizma ve inaktivasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Bazı östrojenler safra ile atılır; ancak barsaktan geri emilip portal venöz sistem ile tekrar karaciğere dönerler. Suda çözüldükleri için kuvvetli asidik özelliktedirler ve vücut sıvılarında iyonize olarak minimum tübüler geri emilim ile böbrekten kolayca atılırlar. MPA ise başlıca hidroksilasyon ile karaciğerde metabolize olur⁽⁸⁷⁾.

Hormon replasman tedavisi (HRT) yada yeni adı ile hormon tedavisi (HT) uzun zaman kardiyovasküler hastalıktan korunmada ve tedavisinde kullanılmıştır. Ancak 1998'de yayınlanan HERS (Hearth Estrogen Replacement Study) çalışmasının sonucunda, 0,625mg devamlı Kon.E2 + 2,5mg MPA ile yapılan HT'nin kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda yararlı olmadığını hatta tedavinin ilk 2 yılında kardiyovasküler olumsuz etkilerin oluştuğunu göstermesi ile bu endikasyon sorgulanmaya başlanmıştır⁽⁹¹⁾. Ardından 2002 temmuzunda yayınlanan HERS II ve zamanından önce sonlandırılan WHI (Women's Health Initiative) çalışmalarının sonuçları ile de HT'nin kardiyovasküler hastalıktan korunmada kullanılmaması gerektiği gösterilmiştir^(92,93). WHI çalışmasının amacı HT'nin uzun dönem yarar ve risklerinin araştırılması idi. Araştırmadaki hastaların yaş ortalamaları 63 yıl (50-79 arası) olup çalışmaya 40 merkezde toplam 16.608 kadın katılmıştır. Prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olarak yürütülen bu çalışma 8,5 yıl olarak planlanmış idi, ancak yapılan değerlendirme sonucunda 5,2 yılda bitirilmesine karar verildi. Çalışmada HT olarak devamlı kombine 0,625mg/gün Kon.E2 + 2,5mg/gün MPA kullanılmıştır. Çalışmanın planlanan süreden önce bitirilmesine neden olan olumsuz sonuçlar ise şu şekilde sıralanmıştır;

- Meme kanseri her 10.000 kadında 30 dan 38 olguya ,
- Koroner arter hastalığı her 10.000 kadında 30 dan 37 olguya,
- Stroke her 10.000 kadında 21 den 29 olguya,
- Venöz tromboembolik olaylar her 10.000 kadında 16 dan 34 olguya yükselmiştir.

Buna karşılık çalışmada gözlenen olumlu sonuçlar ise;

- Kolorektal kanser 10.000 kadında 16 dan 10 olguya,
- Kalça kırığı ise 10.000 kadında 15 den 10 olguya azalmıştır.

Bu çalışmada bütün nedenlere bağlı ölümlerde her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu durumda HT'nin günümüzdeki endikasyonlarını, vazomotor semptomlar, ürogenital atrofi ve özellikle de osteoporoz gelişiminin önlenmesi olarak sınıflandırmalıyız.

Östrojen, periferik monositlerdeki IL-1 adlı sitokini ve osteoblastlardaki diğer sitokinleri, östrojen reseptörü aracılığıyla doğrudan inhibe eder. TNF- α , IL-6 ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF), kemik döngüsü üzerinde söz sahibi olan diğer sitokinlerdir. Östrojen eksikliği, bu sitokinlerin daha fazla yapılmasına yol açarak kemik dokusunu rezorbe eden osteoklastların oluşumunu teşvik eder ve kemik rezorpsiyonunun, kemik oluşumundan daha fazla cereyan etmesiyle sonuçlanır. Östrojen ayrıca idrarla atılan kalsiyum miktarını azaltarak, böbreklerdeki kalsiyum döngüsünü dolaylı yoldan da etkileyebilir. Tüm bunların sonucunda, osteoporozun önlenmesinde HT halen önemini korumaktadır. Genelde aksiyel ve periferik kemik kitlesini devam ettirmekte etkili olan östrojen dozunun 40-50pg/ml, yani verilmesi gereken net etkin dozun 0,625mg konjuge östrojen yada 2mg 17- β östradiol olduğu kabul edilirken, son yıllarda yapılan çalışmalar, düşük doz östrojen replasman tedavisini gündeme getirmiş ve daha düşük kan östradiol düzeylerinde de kemik dokunun korunabileceği gösterilmiştir (Tablo 3). Bu konuda Ettinger ve ark.⁽⁹⁴⁾ düşük kan seviyelerindeki minimal oynamaların kemik dokuda belirgin profilaksi sağladığını göstermişlerdir.

Tablo 3: Osteoporozu önlemede önerilen minimal östrojen dozları

Konjuge equine östrojen	0,3 mg/gün
Konjuge östron	0,3 mg/gün
Mikronize östradiol	0,5 mg/gün
Transdermal östradiol	0,025 mg/gün
Ethinyl östradiol	5 µg/gün

2.4. Menopoz ve Tibolon

Son zamanlarda kesintisiz HT'nin alternatifi olan Tibolon [(7 α , 17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one], bir 19 nortestosteron derivesi olup, zayıf östrojenik, zayıf progestojenik ve zayıf androjenik etkiye sahip, yapısal olarak noretinodrel ve noretisterona benzeyen sentetik bir steroiddir. Noretinodrelden ek bir 7 alfa-metil grubu olmasıyla, noretisterondan ise C3-C5 yerine C5-C10 arasındaki çift bağı ile ve bir 7 alfa-metil grubu olmasıyla ayrılır. Tibolon, verilişinden sonra hızla metabolitlerine ayrılmaktadır: 3- α -OH ve 3- β -OH türevleri ile Δ -4 izomeri. Ana bileşik ve metabolitleri hedef organlar üzerinde zayıf östrojenik, zayıf progestojenik ve çok zayıf androjenik etkiler gösterir. Hayvan çalışmaları Tibolonun östrojenik potensinin etinil östradiolün 1/10'u kadar, progestojenetik potensinin noretisteron'un 1/8'i kadar, androjenik potensinin ise metiltestosteron'un 1/20'si kadar olduğunu göstermiştir. Tibolon, oral verilişi takiben hızla absorbe edilir. Plazmada 30 dakika sonra görülmeye başlar ve 1,5-4 saat sonra pik değerlerine ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü diğer steroidlerde olduğu gibi 45 saat kadardır. Tibolon yada metabolitleri için enterohepatik dolaşım söz konusu değildir ^(95,96).

Tibolon postmenopozal kadınlarda gonadotropinleri baskılar ve fertil kadınlarda ovulasyonu inhibe eder. Gonadotropinlerin yanısıra, MSS de endorfin yapımını ve termoregülatuar kontrol merkezlerini etkiler. Ayrıca kemik metabolizması üzerine etkileri ile menopoza bağlı kemik kaybını önler ^(97,98). Tibolon, dokuya spesifik bir klinik profil gösterir. Seçici olarak vajina, beyin ve kemik dokusunda istenilen östrojenik aktiviteyi sağlarken, buna karşılık meme dokusu ve endometriyumda östrojenik etki göstermez ⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. Memede anti-östrojenik

etkinlik, endometriyumda da progestojenik etkinlik gösterdiği için her iki dokuda da uyarılmaya neden olmamaktadır.

Klinik çalışmalarda, 2.5 mg Tibolon'un vazomotor belirtileri, vajinal distrofiye bağlı belirtileri ve diğer klimakterik yakınmaları giderdiği, psikolojik semptomları düzelttiği ve libidoyu yükselttiği görülmüştür. Günde 2 mg östradiol valerat ve 0,625mg konjuge östrojen ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda vazomotor semptomları eşit derecede kontrol ettiği görülmüştür. Ayrıca merkezi sinir sisteminin endorfin yapımı üzerine olan etkileri ile endorfin düzeylerini artırdığı, mood ve libidoyu düzelttiği gösterilmiştir. Tibolon'un iskelet metabolizmasını baskıladığı ve kemik kaybını önlediği de gösterilmiştir. Altı yıllık kontrollü bir çalışmada Tibolon ile vertebrada %3.5, femur boynunda ise %2.4 kemik kitle artışı saptanmıştır. Ortalama 65 yaşında, osteoporoza bağlı kırıkları olan kadınlarda yapılan iki yıllık bir çalışmanın sonuçlarına göre Tibolon ile bu yaş grubunda kemik yoğunluğunda anlamlı artışlar (vertebrada %6.9, femur boynunda %4.5) gözlenmiş, beraberinde kemik rezorpsiyonunun da baskılandığı gösterilmiştir (97,98,102).

Bilindiği gibi menopoz sonrasında vücut ağırlığında artış meydana gelmektedir. Toplam vücut yağ kitlesi artarken yağsız vücut kitlesinde de azalma gözlenmektedir. Tibolon tedavisi sırasında kilo artışının plasebodan farklılık göstermediği bildirilmiştir. İki yıllık bir çalışmada kontrol grubu ve transdermal östradiol grubunda toplam vücut yağ kitlesinin artarken, Tibolon grubunda artmadığı gözlemlenmiştir. Toplam yağsız vücut kitlesi ise kontrol grubunda ve oral östrojen grubunda azalırken Tibolon grubunda artmıştır. Bu artış daha ziyade gövdede kendini göstermiştir (103). Bu çalışmaların sonuçlarına bakılarak Tibolon tedavisinin vücut kompozisyonunu koruduğu sonucuna varılabilir.

2.5. Menopoz ve Leptin

Menopoz kadınlarda vücut yağ artışına neden olan bir periyottur ve pek çok çalışma menopozda, kadınların kilo artışı ile karşı karşıya kaldıklarını göstermiştir⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. Menopozda vücut ağırlığındaki değişiklikler üzerine HT'nin etkileri ise açık değildir. Menopozal dönemde yağ dağılımında, gynoid paternden

android paterne doğru değişiklik meydana gelmektedir ve yapılan araştırmalarda östrojen tedavisinin bu değişimi önlediği gözlenmiştir ⁽¹⁰⁷⁾.

Adipozitlerdeki artış eğer menopozal dönemde meydana gelen endojen östrojendeki azalışın bir sonucu ise HT vücut yağ artışını azaltmada yada korumada etkili olabilir. PEPI (Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial) çalışması ortalama 3 yıllık bir periyotta hormon kullanan kadınların kullanmayanlara oranla daha az kiloya sahip olduklarını göstermiştir (sırasıyla $1,1 \pm 0,4\text{kg}$ ve $2,1 \pm 0,4\text{kg}$) ⁽¹⁰⁸⁾. Bunun yanında Pittsburgh Healthy Women's Study'nin sonuçları ise 2,5 yıl üzerinde hormon kullananlarda ortalama $2,3 \pm 0,8\text{kg}$, premenopozal kadınların ise $1,0 \pm 0,6\text{kg}$ kilo artışına maruz kaldıklarını göstermiştir ⁽¹⁰⁹⁾. Sonuçta postmenopozal kadınlarda hormon tedavisinin vücut kompozisyonu üzerine etki edip etmediği yada nasıl etki ettiği halen açıklığa kavuşmamıştır.

Ovaryan hormonlar pek çok potansiyel mekanizmalar aracılığı ile vücut kompozisyonunu etkileyebilirler. Yağ dokusu lipoprotein lipaz enzimi, adipozitlerde yağ asidinin geri alınımına izin veren, dolaşımdaki TG'leri hidrolize eder, östrojen ise bu enzimin etkisini inhibe eder. Bundan başka, kemirgen modellerde, östrojenin yiyecek alımında istemli anorektik bir düşüşe neden olduğu gözlenmiştir ve östrojen fiziksel aktivite ile ilgili enerji kullanımını arttırmıştır ^(110,111). Bu yüzden hem menopoz hem de eksojen hormonlar enerji miktarı, enerji kullanımı ve biyokimyasal mekanizmalar aracılığı ile vücut kompozisyonunu etkileyebilirler.

Aslında vücut ağırlığının kontrolü, enerji kullanımının ve yiyecek alımının regülasyonunu içeren kompleks bir konudur. Son günlerde, *ob* geninin çevrilmiş bir ürünü olan leptinin, yiyecek alımını etkilediği ve enerji kullanımı üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir ⁽¹¹²⁾. Leptin, enerji miktarı ve enerji kullanımını etkileyen, adipozitlerde sentezlenen bir hormondur ^(1,41). Leptin yetersizliği olan fareler obezdir ve eksojen leptin verildiği zaman, yiyecek alımındaki azalışa bağlı olarak, vücut yağını kaybederler. Leptin seviyesi obez hastalar arasında farklılıklar göstermekle birlikte artan vücut yağ oranı ile paralel olarak pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Buna ilaveten, yapılan çalışmalarda, normal ve normalin altında yağ kitlesi olan insanlarda da leptin konsantrasyonu ile vücut yağ oranı arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir ^(83,84).

Dolaşımdaki leptinin, şişmanlık derecesinden bağımsız olarak, kadınlarda, erkeklere oranla 2 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir ⁽⁷³⁾. Cinsiyetler arasındaki bu temel fark açık olmamakla birlikte, seks steroidleri bu duruma açıklık getirebilir. Bu yüzden ki; leptin regülasyonu üzerine östrojenin rolünü ve HT sonrası vücut ağırlığındaki değişikliklerde leptinin rolünü açığa çıkarmak için pek çok prospektif çalışma yapılmaktadır.

Bu çalışmaların bazılarında, östrojenin leptin hormonunun sentezini etkileyerek enerji balansına etki edebileceği ileri sürülmüştür. Bir diğer kanı ise ovaryan hormonların leptin üretimini etkiledikleridir. Bazı çalışmalarda sonuçlar farklı olmasına rağmen, leptinin menstrüel siklusta dalgalanma gösterdiğini ve kızlarda pubertenin gelişiminde leptin seviyelerinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur ^(29,113). Ayrıca östrojene maruz kalma leptin mRNA ekspresyonunu ve leptin sekresyonunu da arttırmaktadır.

Menopozal durumda leptin üretimi hakkındaki bilgiler oldukça çelişkilidir; bazı araştırmacılar menopozda leptin üretiminde herhangi bir değişiklik olmadığını yayınlarken ^(114,115), diğerleri ise artış olduğunu göstermişler ^(116,117). Bu farklılıkların olası nedenleri, çalışılan bireylerin sayılarındaki, istatistiksel analizlerdeki, çalışma dizaynlarındaki ve vücut yağ kitlesi ölçümlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

AMAÇ

Bu prospektif kontrollü deneysel çalışmanın amacı, sağlıklı postmenopozal kadınlarda KonE2+MPA ve Tibolon tedavilerinin serum leptin seviyelerine ve vücut yağ dağılım ölçümlerine olan etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL - METOD

Bu prospektif, kontrollü, deneysel araştırma Temmuz 2002 – Haziran 2003 tarihleri arasında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Menopoz polikliniğine, çeşitli şikayetler ve rutin kontrol amacıyla başvuran, hormon tedavisi almak için kontrendikasyon taşımayan sağlıklı postmenopozal 97 olgu üzerinde yapıldı.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan onay alındıktan sonra çalışmamıza başlandı (Ek 1).

Çalışmaya alınma kriterleri;

- a) 40-60 yaşları arasında olmak
- b) En az 1 yıldır amenoreik veya
- c) Bazal FSH > 40mIU olmak
- d) Daha önceden herhangi bir hormon tedavisi almamış olmak
- e) Antidiabetik, antikoagülan, antirezoptif, antihiperlipidemik yada sistemik kortikosteroid tedavisi kullanmıyor olmak
- f) Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olmak Hormon replasman tedavisi kullanmak istemek
- g) Araştırmaya katılmayı kabul ediyor olmak, olarak belirlendi.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise;

- a) Cerrahi menopozda olmak
- b) Sekonder osteoporozun varlığı
- c) Kardiyovasküler hastalık hikayesi olmak
 - Derin ven trombozu
 - Tromboembolik hastalık
 - Serebrovasküler hastalık
 - Akut İskemik Koroner Hastalık
 - Unstabil Anjina
- d) Hormon Replasman Tedavisi almak için kontrendikasyon taşımak
 - Meme kanseri
 - Endometrium kanseri
 - Nedeni açıklanmamış vaginal kanama

- e) Aktif serebrovasküler hastalığı, hipertansiyonu, diyabeti, tromboembolik bozuklukları ile ağır karaciğer ve böbrek rahatsızlığı bulunmak
- f) Daha önce HRT kullanmış olmak
- g) Alkol veya ilaç bağımlısı olmak
- h) Akut enfeksiyonu (son 2 ay içinde antibiyotik kullanmayı gerektirecek bir enfeksiyon) veya kronik inflamatuvar bir hastalığı olmak olarak belirlendi.

Hastalarla ön görüşme yapılarak, çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verildi ve tıbbi hikayeleri alınan hastalar pelvik ultrason, mammografi ve servikal smearı da kapsayan jinekolojik muayene taramasına alındılar. Çalışma için gerekli bazal değerlerin ölçümü yapıldıktan sonra 40'ar kişilik iki tedavi grubu ve 40 kişilik bir kontrol grubu oluşturulup, kriterlere uygun toplam 120 kişi ile çalışmaya başlandı.

1. gruba, günde tek doz, sürekli kombine östrojen (0,625mg)+ medroksiprogesteron asetat (2,5mg) (KonE2+MPA) (Premelle 2,5; Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA)
2. gruba da, günde tek doz tibolon (2,5mg) (Livial; Organon, Oss, Hollanda) tedavisi başlandı.
3. grup ise, herhangi bir HT almayan kontrol grubu olarak planlandı.

Fakat takipler sırasında;

1. gruptan 9 hasta çeşitli nedenlerle tedaviyi yarıda kestikleri için çalışmadan çıkartıldı ve çalışma 31 hasta ile tamamlandı.
2. gruptan 8 hasta (beşi çeşitli nedenlerle tedaviyi yarıda kestikleri için, üçü de takiplere gelmedikleri için) çalışmadan çıkartıldı ve çalışma 32 hasta ile tamamlandı.
3. grupta ise 6 hasta takiplere gelmedikleri için çalışmadan çıkartıldı ve çalışma 34 hasta ile tamamlandı. Sonuçta 97 hasta ile çalışma tamamlanmış oldu.

Biyokimyasal ve Parametrik Analizler

Hastaların biyokimyasal ölçümleri 12 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:⁰⁰– 09:⁰⁰ arasında alındılar. Hastalardan 5'er ml venöz kan örnekleri 2 ayrı kuru tüpe alındı. Birinci tüpteki kan hemen çalışılıp; lipid profilleri, FSH, LH ve östradiol

ölçümleri yapıldı. FSH ve LH için electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA), Elecsys Systems 1010/2010/modular Analytics E170 (Elecsys modül), Roche Diagnostics GmbH, D-68298, Mannheim/Germany kiti ile, Östradiol immulite, chemiluminescent kompetitif immunoassay DPC Los Angeles kiti ile çalışıldı.

İkinci tüpteki kan örneği ise leptin ölçümü yapılması için soğuk zincire uyularak bekletildi ve hemen soğutmalı santrifüjde +4 derecede 4500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Ayrılan serum çalışılana kadar - 20 derecede derin dondurucuda saklandı. Serum leptin konsantrasyonlarının ölçülmesinde; immunoradiometric assay (DSL, Inc. Webster, Texas, USA) kiti kullanıldı. Farklı leptin seviyeleri için intra-assay değişkenlik katsayısı (CV) %2.6 ile %4.9, inter-assay CV %3.7 ile %6.6 arasındaydı.

Hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek kg/m^2 formülü ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Ardından hastaların bel ve kalça çevreleri ölçülerek bel (cm)/kalça (cm) oranları hesaplandı. Bel çevreleri alt kaburga sınırı ile krista iliaka arasındaki orta noktadan hafif ekspirasyon sonunda ayak açıklığı 20-30 cm olacak şekilde horizontal pozisyonda mezura ile ölçülmüştür. Hastaların vücut ölçümleri hafif elbiseler giyilerek ve çıplak ayak ile yapılmıştır. Benzer şekilde kalça çevreleri de horizontal pozisyonda ayak açıklığı 20-30 cm olacak şekilde mezura ile trokanterlerin en geniş kısmından ölçülmüştür.

Vücut yağ kompozisyon ölçümleri dual enerji X-ray absorpsiyometre (DEXA) (Lunar DPX, Madison WI, U.S.A.) ile yapıldı. Vücut yağ kompozisyonları için CV in vivo olarak %1.3 idi ve ölçümde 1.3 yazılım versiyonu kullanıldı. Vücut yağ kompozisyonu, doku yağ yüzdesi (DYY), yağlı kitleyi (YK) ve yağsız kitleyi (YSZK) kapsayan 3 kompartımana göre analiz edilmiştir. Her bir kompartımanda kollar, bacaklar, gövde ve total olmak üzere 4 alt gruptan oluşmaktadır. Tüm bu ölçümler hem bazal hem de 6. ayın sonunda yapıldı.

İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 7.0, Inc. Release 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Demografik özelliklerin sunumunda descriptif analiz metodu kullanıldı, nitel verilerin iki grup arasında kıyaslanmasında

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 97 hastanın yaş, menopoz yaşı, VKİ ve bel/kalça oranlarını içeren demografik özellikleri ve bazal serum leptin seviyeleri Tablo 4'de hem total hem de kontrol grubu, Kon.E2+MPA grubu ve Tibolon grubu olarak ayrılmış halde gösterilmektedir. Hastaların tamamının yaş ortalamaları $50,2\pm 4,1$ yıl iken kontrol grubunda $50,6\pm 3,9$ yıl, Kon.E2+MPA grubunda $50,0\pm 4,9$ yıl, Tibolon grubunda $50,1\pm 3,7$ yıl olarak dağılmaktadır. Hastaların tümünde menopoz süresi ortalamaları $3,7\pm 3,1$ yıl iken, kontrol grubunda $3,2\pm 3,0$ yıl, Kon.E2 +MPA grubunda $3,9\pm 2,4$ yıl, Tibolon grubunda $3,9\pm 3,9$ yıl olarak bulunmuştur.

Yapılan ölçümlerde tüm hastalarda ortalama VKİ $25,9\pm 3,5$ kg/m^2 , kontrol grubunda $25,6\pm 3,1$ kg/m^2 , Kon.E2+MPA grubunda $26,2\pm 4,0$ kg/m^2 , Tibolon grubunda $25,9\pm 3,5$ kg/m^2 olarak bulunmuştur. Ortalama bel/kalça oranları ise hastaların tümünde $0,80\pm 0,07$, kontrol grubunda $0,80\pm 0,05$, Kon.E2+MPA grubunda $0,78\pm 0,08$, Tibolon grubunda ise $0,81\pm 0,07$ olarak bulunmuştur. Her 3 grup arasında yaş, menopoz yaşı, VKİ ve bel/kalça oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Ortalama serum leptin düzeyleri ise hastaların tümünde $61,5\pm 24,2$ ng/ml iken kontrol grubunda $67,6\pm 28,4$ ng/ml , Kon.E2+MPA grubunda $56,0\pm 18,5$ ng/ml , Tibolon grubunda $60,3\pm 23,5$ ng/ml olarak bulunmuştur. Her 3 grup arasında leptin seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Hastaların bazal vücut yağ dağılımları da doku yağ yüzdesi (DYY), yağlı kitle (YK) ve yağsız kitle (YSZK) olarak gruplandırılmış halde Tablo 5'de gösterilmektedir. Kollardaki doku yağ yüzdesinin hem hastaların tümünde ($\%45,7\pm 8,2$) hem de her 3 grupta diğer bölgelere oranla daha yüksek olduğu gözlenmektedir (kontrol grubunda $\%45,9\pm 6,9$, Kon.E2+MPA grubunda $\%44,6\pm 9,3$, Tibolon grubunda $\%46,7\pm 8,4$). Diğer yandan yağlı kitlenin ise diğer bölgelere kıyasla gövdede daha fazla olduğu gözlenmektedir (hastaların tümünde $12,82\pm 3,4$ kg , kontrol grubunda $13,49\pm 3,0$ kg , Kon.E2+MPA grubunda $12,99\pm 3,9$ kg , Tibolon grubunda $12,10\pm 3,3$ kg).

Tablo 4: Bazal leptin değerlerinin ve demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı

	Kontrol grubu (n=34)	Kon.E2+MPA grubu (n=31)	Tibolon grubu (n=32)	Hastaların tümü (n=97)	p*
Yaş (yıl)	50,6±3,9 (40-56)	50,0±4,9 (40-58)	50,1±3,7 (42-56)	50,2±4,1 (40-58)	AD
Menopoz Süresi (yıl)	3,2±3,0 (1-15)	3,9±2,4 (1-8)	3,9±3,9 (1-15)	3,72±3,1 (1-15)	AD
VKİ (kg/m ²)	25,6±3,1 (20,3-32,0)	26,2±4,0 (18,2-33,3)	25,9±3,5 (21,0-37,8)	25,9±3,5 (18,2-37,8)	AD
Bel/kalça oranı	0,80±0,05 (0,66-0,90)	0,78±0,08 (0,50-0,95)	0,81±0,07 (0,74-1,02)	0,80±0,07 (0,50-1,02)	AD
Leptin (ng/ml)	67,6±28,4 (22-127)	56,0±18,5 (20-101)	60,3±23,5 (21-125)	61,5±24,2 (20-127)	AD

Değerler ortalama ± standart sapma (SS) ile ifade edilip parantez içinde dağılımları verildi.

* Karşılaştırma her 3 grup arasında yapılmıştır. AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil (p>0,05)

Tablo 5: Hastaların bazal vücut yağ dağılımları

	Kontrol grubu (n=34)	Kon.E2+MPA grubu (n=31)	Tibolon grubu (n=32)	Hastaların tümü (n=97)	p*
DYY (%)					
Kollar	45,9±6,9	44,6±9,3	46,7±8,4	45,7±8,2	AD
Bacaklar	40,6±9,1	40,5±8,2	40,5±6,0	40,5±7,7	AD
Gövde	41,1±3,5	39,1±6,7	39,3±5,2	39,8±5,4	AD
Toplam	41,7±3,9	40,2±7,0	40,4±5,4	40,7±5,6	AD
YK (kg)					
Kollar	3,61±1,2	3,71±1,8	3,71±1,5	3,68±1,5	AD
Bacaklar	8,85±2,8	8,58±2,9	8,13±1,8	8,50±2,5	AD
Gövde	13,49±3,0	12,99±3,9	12,10±3,3	12,82±3,4	AD
Toplam	27,51±5,8	26,70±8,0	25,19±5,9	26,40±6,7	AD
YSZK (kg)					
Kollar	4,09±0,8	4,19±0,7	3,97±0,7	4,08±0,7	AD
Bacaklar	12,81±2,2	12,02±1,0	11,78±1,6	12,17±1,7	AD
Gövde	19,80±4,3	19,49±2,1	18,21±2,5	19,12±3,1	AD
Toplam	38,08±5,5	38,12±2,9	36,52±4,4	37,53±4,3	AD

Değerler ortalama ± standart sapma (SS) ile ifade edildi. * Karşılaştırma her 3 grup arasında yapılmıştır. DYY;

Doku yağ yüzdesi, YK; Yağlı kitle, YSZK; Yağsız kitle, AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil (p>0,05)

Doksan yedi hastanın bazal serum leptin seviyeleri ve demografik özellikleri vücut yağ dağılımı ölçümleri ile birebir karşılaştırıldı ve sonuçlar **Tablo 6**'da gösterildi. Yaş daha çok DYY ve yağlı kitle ile pozitif anlamlı korelasyon göstermekte idi (sırasıyla $r = 0,252$ $p < 0,05$ ve $r = 0,278$ $p < 0,05$).

VKİ ölçümleri beklenildiği gibi vücut yağ dağılımı ölçümlerinden hem doku yağ yüzdesi, hem yağlı kitle hem de yağsız kitle ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermekte idi (sırasıyla $r = 0,676$ $p < 0,001$, $r = 0,860$ $p < 0,001$ ve $r = 0,549$ $p < 0,001$). Bel/kalça oranı da benzer şekilde hem doku yağ yüzdesi ($r = 0,310$ $p < 0,005$) hem de yağlı kitle ($r = 0,322$ $p < 0,005$) ile pozitif anlamlı koreledir.

Serum leptin seviyeleri ise kilo ve buna bağlı olarak VKİ ölçümleri ile pozitif anlamlı korelasyon içermektedir (sırasıyla $r = 0,355$ $p < 0,001$ ve $r = 0,336$ $p < 0,005$). Ayrıca leptin beklenildiği gibi hem doku yağ yüzdesi hem de yağlı doku oranları ile pozitif anlamlı korelasyonlar göstermektedir (sırasıyla $r = 0,401$ $p < 0,005$ ve $r = 0,448$ $p < 0,001$). VKİ'indeki, doku yağ yüzdesindeki ve yağlı kitledeki değişikliklere paralel olarak serum leptin seviyelerinde de aynı yönde değişiklik gözlenmektedir. Leptin her ne kadar yaş ve menopoz süresi ile ters korelasyon göstermiş olsa da bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6: Hastanın bazal serum leptin seviyeleri ve demografik özelliklerinin lipid profili ve vücut yağ dağılımları ile olan ilişkileri

	YAŞ		MENOPOZ SÜRESİ		VKİ		B/K ORANI		LEPTİN	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Leptin	AD	-	AD	-	< .005	.336	AD	-	/	/
DYY	< .05	.252	AD	-	< .001	.676	< .005	.310	< .005	.401
YK	< .05	.278	AD	-	< .001	.860	< .005	.322	< .001	.448
YSZK	AD	-	AD	-	< .001	.549	AD	-	AD	-

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil ($p > 0,05$) B/K oranı; Bel/Kalça oranı, DYY; Doku yağ yüzdesi, YK; Yağlı kitle, YSZK; Yağsız kitle

Hastaların tüm ölçümleri 6 ay sonra tekrarlandı, takibinde her 3 grupta bazal ve 6 ay sonraki ölçümler kendi içerisinde birebir değerlendirilip, sonuçlar değişim yüzdeleri ile birlikte Tablo 7'de sunulmuştur. Değişim yüzdesini hesaplamada $((\text{bazal değer} - 6. \text{ ay değeri}) / \text{bazal değer}) \times 100$ formülü kullanılmıştır.

Kontrol grubunda bazal ile 6 ay sonraki ölçümler arasında leptin seviyelerinde %22 oranında anlamlı olarak bir düşüş izlenirken ($p < 0,005$), kilo ve buna paralel olarak VKİ ölçümlerinde anlamlı olarak bir artış izlenmektedir (sırasıyla $p < 0,005$ ve $p < 0,01$). Ayrıca bel ölçümlerinde de istatistiksel olarak artış olduğu gözlenmektedir ($p < 0,01$). Bu da bizlere daha çok abdominal yağın arttığını düşündürmektedir. Kontrol grubunun yağ dağılımına bakıldığında ise toplam yağlı kitlede bir değişiklik izlenmez iken özellikle kollardaki yağlı kitlede %10,1 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmektedir ($p < 0,05$).

Kon.E2+MPA grubunda 6. ayın sonunda leptin seviyelerinde %13,2 oranında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmektedir ($p < 0,05$). Bununla birlikte ne VKİ'inde ne de bel ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemektedir. Yağ kompozisyonlarından ise doku yağ yüzdesinde %2,8 oranında, zayıf anlamlı bir artış gözlenmekte olup bunun gövde kaynaklı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Tibolon grubunda ise durum daha farklı olup 6. ayda leptin seviyelerinde %38,1 oranında anlamlı bir düşüş izlenmektedir ($p < 0,001$). Bununla birlikte kiloda %1,8'lik, VKİ'inde de %1,5'lik oranda zayıf anlamlı bir artış izlenmektedir (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p < 0,05$). Doku yağ yüzde değerlerinde ve yağlı kitlede anlamlı düşüşler (sırasıyla $p < 0,005$ ve $p < 0,05$) izlenirken buna paralel olarak yağsız kitlede istatistiksel olarak anlamlı artışlar ($p < 0,005$) gözlenmektedir. Burada da dikkati çeken hem doku yağ yüzde ölçümlerinde hem de yağlı kitlede özellikle kollardaki değişim oranlarının diğer bölgelere oranla daha fazla olduğudur.

Tablo 7: Bazal ve 6. ay değerlerin birbiriyle karşılaştırılması

	KONTROL GRUBU			KON.E2+MPA GRUBU			TIBOLON GRUBU					
	Bazal değeri	6. ay değeri	Değişim Yüzdesi (%)	P	Bazal değeri	6. ay değeri	Değişim Yüzdesi (%)	P	Bazal değeri	6. ay değeri	Değişim Yüzdesi (%)	P
Lepitin (ng/ml)	67,6	52,7	22,0 ↓	<.005	56,0	63,4	13,2 ↑	<.05	58,2	36,0	38,1 ↓	<.001
Kilo (kg)	65,8	68,4	3,9 ↑	<.005	67,5	68,2	1,0	AD	65,1	66,3	1,8 ↑	<.05
VKI (kg/m ²)	25,6	26,6	3,9 ↑	<.01	26,2	26,5	1,1	AD	25,9	26,3	1,5 ↑	<.05
B/K oranı	0,797	0,811	1,7	AD	0,785	0,794	1,1	AD	0,815	0,820	0,6	AD
Bel (cm)	82,8	85,5	3,2 ↑	<.01	84,9	85,0	0,1	AD	85,3	85,2	0,1	AD
DYY (%)												
Kollar	46,0	43,9	4,5	AD	45,8	44,3	3,2		46,8	42,9	8,3 ↓	<.005
Bacaklar	40,8	43,4	6,3	AD	41,3	40,5	1,9		40,4	38,1	5,6 ↓	<.005
Gövde	41,5	40,9	1,4	AD	38,8	39,9	2,8 ↑		39,3	37,7	4,0 ↓	<.01
Toplam	42,1	41,8	0,7	AD	40,5	41,6	2,7 ↑		40,3	38,3	4,9 ↓	<.005
YK (kg)												
Kollar	3,66	3,29	10,1 ↓	<.05	3,89	3,70	4,8		3,71	3,28	11,5	AD
Bacaklar	8,92	9,52	6,7	AD	8,71	8,72	0,1		8,06	7,69	4,5 ↓	<.05
Gövde	13,70	13,71	0,0	AD	12,65	13,11	3,6		11,96	11,83	1,0	AD
Toplam	27,89	27,82	0,2	AD	26,68	27,62	3,5		24,97	24,11	3,4 ↓	<.05
YSZK (kg)												
Kollar	4,13	4,03	2,4	AD	4,20	4,20	0		3,95	4,08	3,2	AD
Bacaklar	12,58	12,15	3,4	AD	11,89	12,43	4,5		11,73	12,24	4,3 ↑	<.05
Gövde	19,11	19,53	2,1	AD	19,16	19,14	0,1		18,07	19,03	5,3 ↑	<.005
Toplam	38,06	38,17	0,2	AD	37,67	37,53	0,3		36,32	37,85	4,2 ↑	<.005

B/K oranı: Bel/Kalça oranı, DYY: Doku yağ yüzdesi, YK: Yağlı kitle, YSZK: Yağsız kitle, AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil (p>0,05)

Bu karşılaştırmalar sonrasında gruplar içindeki serum leptin değişimini daha iyi irdeleyebilmek için leptin değişim yüzdeleri hem VKİ hem de vücut yağ dağılımları değişim yüzdeleri ile korele edildi. Sonuçlar **Tablo 8**'de sunulmuş olup görülmektedir ki her 3 grupta da leptin değişim oranları ile VKİ değişim oranları arasında anlamlı korelasyon gözlenmemektedir ($p>0,05$). Vücut kompozisyonlarından ise sadece Tibolon grubunda leptin değişim oranı, yağlı kitle değişim oranı ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir fakat bu istatistiksel olarak zayıf bir korelasyondur.

Tablo 8: Leptin değişim yüzdesi (Lep.DY) ile vücut yağ dokusu değişim yüzdelerinin karşılaştırması

	Kontrol grubu		Kon.E2+MPA grubu		Tibolon grubu	
	Lep.DY		Lep.DY		Lep.DY	
	p	r	p	r	p	r
VKİ değişim oranı	AD	.008	AD	.171	AD	.154
DYY değişim oranı	AD	.039	AD	.161	AD	.313
YK değişim oranı	AD	.052	AD	.170	<.05	.372
YSZK değişim oranı	AD	.061	AD	.160	AD	.010

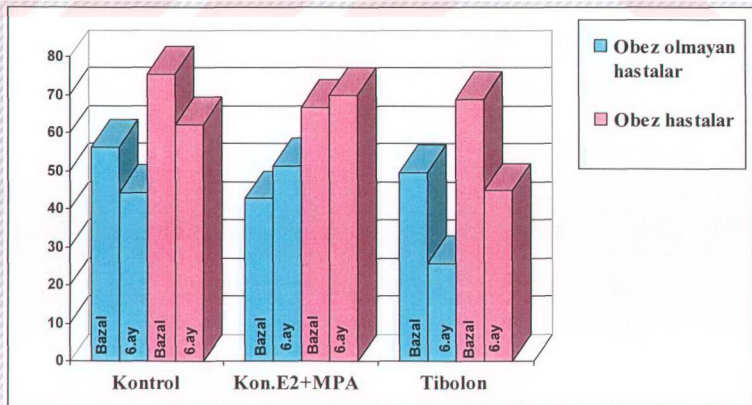
DYY; Doku yağ yüzdesi, YK; Yağlı kitle, YSZK; Yağsız kitle, AD: Anlamlı değil ($p>0,05$)

Tüm bu ölçümlerin ardından hastalar VKİ'lerine göre 2 alt gruba ayrıldı; $VKİ<25\text{kg/m}^2$ olanlar obez olmayan hastalar, $VKİ>25\text{kg/m}^2$ olanlar ise obez hastalar grubuna alındılar. Takibinde obez olmayan ve obez olan hastaların serum leptin seviyeleri ve vücut yağ dağılımları, her 3 takip grubunda hem bazal hem de 6. ay değerleri ile karşılaştırıldı (**Tablo 9** ve **Grafik 1**). Her 3 hasta grubunda bazal serum leptin seviyeleri obez olanlarda, obez olmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Bazal vücut yağ dağılım ölçümlerinin her üçü de beklenildiği gibi obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek idi. Altı aylık takip sonrasında ise her 3 grupta da obez olan ve olmayan hastalardaki bu farklılık aynen devam etmekte idi ve leptin düzeyleri obez hastalarda obez olmayanlara oranla istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 9: Obez olmayan ve obez olan hastaların bazal ve 6. ay ortalama serum leptin seviyelerinin ve vücut yağ dağılım ölçümlerinin değerlendirilmesi

KONTROL GRUBU	BAZAL			6. AY		
	Obez Olmayanlar (n=14)	Obez Olanlar (n=20)	p	Obez Olmayanlar (n=15)	Obez Olanlar (n=19)	p
Leptin (ng/ml)	56,3±15,8	75,5±32,8	<.05	44,4±17,8	62,2±26,5	<.05
Top.DYY (%)	38,9±3,5	42,7±3,7	<.05	38,2±4,6	43,9±5,6	<.01
Top.YK (kg)	21,24±3,8	29,82±4,6	<.001	22,15±4,5	31,24±4,9	<.001
Top.YSZK (kg)	33,01±2,2	39,95±5,2	<.001	35,30±2,7	39,96±6,0	<.05
KON.E2+MPA GRUBU	(n=14)	(n=17)		(n=11)	(n=20)	
Leptin (ng/ml)	42,8±9,9	66,8±17,3	<.001	51,4±15,0	70,1±21,4	<.01
Top.DYY (%)	34,5±4,0	44,9±5,1	<.001	35,8±3,7	45,3±5,7	<.001
Top.YK (kg)	19,64±4,2	32,44±5,4	<.001	20,13±3,6	33,04±5,9	<.001
Top.YSZK (kg)	36,65±2,7	39,32±2,4	<.05	35,88±4,2	39,43±2,8	<.05
TİBOLON GRUBU	(n=15)	(n=17)		(n=14)	(n=18)	
Leptin (ng/ml)	49,6±11,8	69,1±27,3	<.05	25,7±11,4	44,9±8,9	<.001
Top.DYY (%)	37,6±3,9	42,8±5,3	<.005	34,3±4,4	41,9±4,6	<.001
Top.YK (kg)	20,79±3,3	28,82±5,1	<.001	18,91±3,5	29,37±5,9	<.001
Top.YSZK (kg)	34,29±2,7	38,36±4,7	<.01	35,78±2,8	40,42±5,0	<.005

Top.DYY; Toplam doku yağ yüzdesi, Top.YK; Toplam yağlı kitle, Top.YSZK; Toplam yağsız kitle



Grafik 1: Her 3 grupta obez olmayan ve olan hastalarda, bazal ve 6. ayda leptin seviyelerinin karşılaştırması

Takibinde her 3 grupta da obez olmayan ve obez olan hastalarda, 6 aylık süreç içerisinde serum leptin seviyelerindeki değişim oranları ölçüldü (Tablo 10). Kontrol grubunda ve Tibolon grubunda gerek obez olmayan (sırasıyla %21,1 ve %48,1) gerek obez olan hastalarda (sırasıyla %17,6 ve %35,0) leptin düzeylerinde düşüş yüzdeleri farklı idi ve tibolon grubundaki düşüş yüzdesinin kontrol grubuna oranla daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca dikkat çeken diğer bir nokta da hem kontrol grubunda hem de tibolon grubunda serum leptin seviyelerindeki düşüşün obez olmayan hastalarda, obez olanlara kıyasla daha fazla olduğu idi. Kon.E2+MPA grubunda da leptin seviyelerinde artışın olmasının yanında durum benzerlik taşımakta idi; obez olmayan hastalardaki leptin artışı, obez olanlara oranla oldukça yüksek tespit edildi (sırasıyla %20,0 ve %4,9).

Tablo 10: Her 3 grupta obez olan ve obez olmayan hastalarda leptin seviyelerinin değişim yüzdeleri

	Kontrol grubu	Kon.E2+MPA grubu	Tibolon Grubu
Obez olmayan hastalar	%21,1↓	%20,0↑	%48,1↓
Obez olan hastalar	%17,6↓	%4,9↑	%35,0↓

TARTIŞMA

Yağ dokusu tarafından sentezlenip salınan leptin, hipotalamus üzerinde etki göstererek iştah duyusunu ve besin alımını azaltıp, enerji kullanımını arttırarak kilo kaybına neden olan yeni bir hormondur ⁽¹⁾. Çoğunlukla beyaz yağ dokusunda, çok az miktarda da kahverengi yağ dokusunda sentezlenip dolaşıma verilmektedir. Dolaşımda ise hem serbest hem de proteine bağlı olarak bulunmaktadır. Leptin genindeki (*ob/ob*) mutasyon nedeniyle leptin eksikliği yada leptin reseptöründeki (*db/db*) mutasyon nedeniyle total leptin direnci oluşmuş farelerde belirgin obezite saptanmıştır ⁽⁹⁾. İnsanlarda leptin geninin yada leptin reseptör geninin mutasyonuna bağlı olarak, erken dönemde ortaya çıkan ağır otozomal resesif obezite tipleri nadiren gözlenmiştir ^(118,119).

Hem insan hem de hayvan çalışmalarında, vücut yağı, leptin mRNA ve plazma leptin seviyeleri arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ^(31,83,120). Sirkülasyondaki leptin seviyeleri özellikle vücut yağ yüzdesi ile artmaktadır. Yapılan araştırmalarda leptin üretiminin pek çok hormondan etkilendiği gösterilmiştir. Genellikle kadınlarda, erkeklere oranla, leptin seviyelerinin daha yüksek bulunması, seks steroidlerinin leptin üretimi üzerine etkili olabileceği düşüncesine neden olmuştur. Bunun yanında adipozitenin farklı kutupları ile reproduksiyon arasındaki korelasyondan uzun zamandır literatürde bahsedilirken bu fenomenin anlaşılabilir bir mekanizmasını keşfedebilmek için bilim adamları oldukça çaba göstermişlerdir. Adipozitenin derecesi ile reproduktif fonksiyonlar arasındaki ilişki uzun yıllar boyunca tartışma konusu olmuştur ⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Son yıllarda postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara göre serumda daha düşük leptin düzeylerinin saptanması, leptin metabolizmasının östrojen ve progesteron ile ilişkili olduğu düşüncesini akla getirmiştir.

Bu çalışmaya da yaş ortalamaları $50,2\pm 4,1$ yıl, menopoz yaş ortalamaları ise $3,72\pm 3,1$ yıl olan 97 sağlıklı postmenopozal kadın alınmıştır. Yapılan ölçümlerde kadınların ortalama bazal leptin seviyeleri $59,4\pm 25,1$ ng/ml olarak tespit edilmiştir. Çalışmada, leptin seviyeleri her ne kadar yaş ve menopoz süresi ile ters korelasyon göstermiş olsa da, bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ostlund ve ark.⁽⁸⁴⁾'nın oldukça geniş yaş aralığı olan kadınlar grubunda yapmış oldukları bir

araştırmada, leptin seviyelerinin yaşla ters ilişkili olduğunu ve 60 yaşın üzerindeki bireylerde leptin seviyelerinde %53'e varan bir azalma olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise Sumner ve ark.⁽⁷⁴⁾ menopozun ve yaşın, leptin düzeyleri üzerine etkilerinin olmadığını savunmuşlardır. Benzer şekilde Blain ve ark.⁽¹²⁴⁾'da 155 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda, menopoz yaşının leptin seviyeleri ile korelasyon göstermediğini tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, bazal leptin seviyelerinin hastaların VKİ, doku yağ yüzdesi ve yağlı kitle ölçümleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Oysaki yağsız kitle ve bel/kalça oranı ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Daha önce yapılan pek çok araştırmada menopozal geçiş döneminde, abdominal yağlı kitledeki değişiklikleri tespit edebilmek için antropometrik ölçümler kullanılmış ve sonrasında da kullanılan çevre ölçümlerinin menopozdaki vücut yağ dağılımındaki değişiklikleri yeterli tanımlayamadığı gözlenmiştir⁽¹²⁵⁾. Son yıllarda antropometrik ölçümlerin yerini DEXA, manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi almıştır.

İnsan çalışmaları leptin seviyeleri ile yağ dokusu miktarı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir^(120,126,127). Vücut ağırlığının %10'undan fazlası azaldığında, leptin konsantrasyonlarında anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir⁽¹²⁶⁾. Serum leptin düzeylerinin artmış VKİ ile birlikte arttığı gözlenmiş olmasına rağmen⁽⁸³⁾, yapılan araştırmalar sonucunda, leptin seviyeleri ile vücut yağ kitlesi arasındaki ilişkinin, leptin seviyeleri ile VKİ arasındaki ilişkiden daha kuvvetli olduğu kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda da leptinin doku yağ yüzdesi ve yağlı kitle ile olan ilişkisinin, VKİ ile olan ilişkisinden istatistiksel olarak çok daha kuvvetli olduğu gözlenmiştir. Ongphiphadhanakul ve ark.⁽¹²⁸⁾'nın yapmış oldukları çalışmada serum leptin seviyeleri vücut ağırlığı ile yüksek derecede ilişkili bulunmuş ve dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun direkt olarak VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile değiştiği gösterilmiştir. Rosenbaum ve ark.⁽⁷⁶⁾ ise serum leptin düzeylerinin VKİ ölçümü yada vücut yağ yüzdesinden, direkt yağ kitlesi ile daha iyi korele olduğunu, yağlı kitle ile leptin arasındaki korelasyonun, leptin ile VKİ yada vücut yağ yüzdesi arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir. İn vitro çalışmalarda, viseral yağın subkutan yağa oranla daha az leptin ürettiği gösterilmiştir. Keza, pek çok in vivo çalışmada, viseral yağın subkutan yağa kıyasla leptinle daha az

ilişkili olduğu tespit edilmiştir ^(129,130). Gower ve ark.⁽¹¹⁴⁾ korelasyon analizinde tüm vücut yağ değişkenlerinin serum leptin seviyeleri ile çok iyi korele olduğunu gösterip, multiple lineer regresyon analizi ile serum leptin düzeylerinin özellikle total yağ kitlesi ile pozitif, total yağsız kitle ile ters ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Bununla birlikte, leptin sentezinin ve salınımının regülasyonu hala net olarak anlaşılabilmiş değildir. Lipidlerin, glikozun, insülinin ve diğer pek çok hormonun bu olayda önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Bu süreçte rolü olduğu düşünülen hormonlardan biri de östrojendir. İn vivo çalışmalar aksini söylerken, in vitro çalışmalar östrojenin leptin sekresyonunu stimüle ettiğini göstermektedir. İnsan çalışmalarında, menopoza sonrası leptin seviyelerinin arttığını, değişmediğini ve azaldığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Benzer şekilde menopoza sonrası HT'nin leptin seviyelerini arttırdığını, değiştirmedeğini ve azalttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada da bazal ve 6. ayın sonunda her 3 grupta ölçülen leptin seviyelerinde değişiklikler tespit edilmiştir.

Pek çok çalışma menopozda kadınların kilo artışı ile karşı karşıya kaldığını göstermektedir ^(105,106). Ayrıca menopozal periyotta, yağ dağılımında gynoid paternden android paterne doğru değişiklik meydana gelmekte ve abdominal yağlanma artmaktadır. Bizim çalışmamızda 6 aylık takip sonucunda, kontrol grubunda kilo ve buna bağlı olarak VKİ ölçümlerinde ve bel ölçümlerinde artış izlenirken leptin seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir. Vücut yağ dağılımı ölçümlerinde ise kollardaki yağlı kitlede önemli bir düşüş gözlenmiştir. Leptin seviyelerindeki bu düşüşün VKİ'den bağımsız olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusu miktarı ile leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve özellikle de subkutanöz dokudaki leptin üretiminin, viseral dokudaki üretimden daha fazla olduğu bilinmektedir. Bazı araştırmacılar erkeklerdeki leptin seviyelerinin kadınlara oranla daha düşük olmasını, bir taraftan androjenlerin leptin üzerine olan inhibitör etkisine, diğer taraftan da erkeklerdeki abdominal yağ dokusunun subkutanöz yağ dokuya oranla daha fazla olmasına bağlamaktadırlar ⁽¹²⁷⁾. Antropometrik ölçümlerden olan bel çevresi ölçümü özellikle abdominal yağlanmayı yansıtır ve bu ölçüm kemik yapılarının çoğunu (omurga hariç) ve büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bizim çalışmamızda da kontrol grubundaki kadınlarda bel ölçümleri artmış ve özellikle de kollardaki yağlı kitle azalmıştır. Bu durum postmenopozal

yağlı kitlenin daha çok abdominal bölgeye doğru yer değiştiğini ve subkutan yağ dokusunun azaldığını desteklemektedir. Bizler bu değişimin, kontrol grubundaki leptin seviyelerinin azalmasından sorumlu olabileceği düşünmekteyiz. Diğer taraftan, menopoz sonrası testosteron üretiminin %25 azaldığı, fakat artan gonadotropinlerin arta kalan stromal dokuyu uyarmasına bağlı olarak birçok kadında postmenopozal overlerin, premenopozal overlere kıyasla daha fazla testosteron ürettiği bilinmektedir. Buna bağlı olarak menopoz sonrası androjen /östrojen oranı rölatif olarak artmaktadır ⁽⁸⁷⁾. Bu rölatif olarak artmış olan androjenin kontrol grubundaki leptin seviyeleri üzerine inhibitör etki göstermiş olabileceğini de düşündürmektedir. Sonuçta takip süresinin daha uzun olması durumunda vücut yağ kompozisyonundaki değişikliklerin daha net ortaya çıkabileceği ve bizlere daha fazla bilgi verebileceği kanısına varmaktayız.

Birçok çalışma, hayvanlarda gonadal fonksiyon ve buna bağlı dolaşımdaki seks steroidlerinin seviyelerinin leptin gen ekspresyonu ve üretiminin regülasyonunda potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Sıçanlarda overiektomi sonrası adipoz dokuda leptin mRNA ekspresyonunun azaldığını gösteren yayınlar mevcuttur^(28,29). Benzer bir çalışmada overiektomi sonrası 8. haftada sıçanlarda serum leptin seviyelerinin azaldığı ve ardından östrojen tedavisi sonrası arttığı gösterilmiştir ⁽²⁹⁾. İnsanlarda ise durum çelişkilidir, bir grup araştırmacı Kafkas ve Afrika-Amerikalı kadınlarda plazma leptin seviyelerinin siklik değişikliklerle ilişkili olmadığını ⁽¹³¹⁾, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda leptin seviyelerinde, vücut yağı ve VKİ eşlenerek karşılaştırıldığında, bir fark olmadığını savunurken^(132,133), diğer bir grup araştırmacı ise leptin seviyelerinin postmenopozal kadınlarda azaldığını savunmaktadırlar ^(29,76). Takip eden diğer insan çalışmalarında da bilateral ooferektomi sonrası serum leptin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir⁽¹³⁴⁾. Buna ek olarak, ovariektomize kadınlarda östrojen + progesteron tedavisinin serum leptin seviyelerindeki overiektomi nedenli azalmaları önlediği de bildirilmiştir ⁽¹³⁵⁾. Bu yüzden, her ne kadar henüz net aydınlatılmış olamasa da, overlerin kemirgenlerde ve insanlarda leptin seviyeleri üzerine regülatör bir etkisinin olduğu ve bu etkiyi de steroid hormonlar üzerinden yaptığı düşünülmektedir.

Tibolon östrojenik, progestojenik ve androjenik özellikleri olan dokuya spesifik sentetik bir bileşimdir. Yapı olarak 19-nortestosteron derivativesidir ⁽¹⁰²⁾.

Tibolonun serum leptin seviyeleri üzerine olan etkileri hakkında literatürde yeterli veri yoktur. Bu çalışmada Tibolon tedavisi alan hasta grubunda sonuçlar bazı yönlerden kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir; kilo ve VKİ’inde artış izlenirken leptin seviyelerinde de düşüş olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu gruptaki leptin seviyelerinin düşüşü, kontrol grubundaki düşüşten istatistiksel olarak daha fazla idi. Ayrıca kontrol grubundan farklı olarak, Tibolon grubunda hem toplam doku yağ yüzdesi hem de yağlı kitle ölçümlerinde anlamlı düşüşler izlenirken bunlara paralel olarak toplam yağsız kitle ölçümlerinde de anlamlı artışlar tespit edilmiştir. VKİ’inde artış olmasına rağmen doku yağ yüzdesinde, yağlı kitlede ve leptin seviyelerinde düşüşün olması, daha öncede bahsedildiği gibi antropometrik ölçümlerin vücut yağ kompozisyonlarını göstermede yetersiz olduğunun bir göstergesidir. Leptin seviyelerindeki bu düşüş birkaç teori ile açıklanabilir. Seks steroidlerinin leptin gen ekspresyonu ve üretiminin regülasyonunda potansiyel bir rol oynadığını kabul edersek, hem postmenopozal ovaryan fonksiyonların azalması sonucu hem de doku yağ yüzdesinin ve yağlı kitlenin azalmasına bağlı olarak periferal aromatzasyon ile gerçekleşen androjen-östrojen dönüşümünün azalması sonucunda dolaşımdaki östrojen seviyelerinin düşüşü, serum leptin seviyelerindeki düşüşe neden olmuş olabilir. Bir başka teori ise; androjenlerin serum leptin seviyeleri üzerine süpresif etki göstermesidir^(136,137). Yapılan çalışmalarda leptinin, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, erkeklere oranla anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu seksüel dismorfizmin, dolaşımdaki androjenlerin leptin üzerine olan süpresif etkilerinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür⁽⁷⁶⁾. Ayrıca Rosenbaum ve ark.⁽³⁶⁾ leptin seviyelerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranlarda bulunduğunu, bunun nedenini leptinin kısmen androjenler tarafından inhibisyona uğraması, östrojenler tarafından da stimüle olmasına dayandırmışlardır. Bir başka araştırmada hipogonadizmli erkeklerde benzer VKİ’ne sahip erkeklere göre 3 kat daha yüksek leptin düzeyleri ölçülmüş ve bu erkeklere testosteron verildiğinde leptin düzeylerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Buda androjenlerin leptin sentezi üzerine baskılayıcı etkileri olduğunu akla getirmektedir.

Tibolonun hem zayıf östrojenik, hem zayıf progestojenik hem de zayıf androjenik etkisinin olduğu ve 3- α ile 3- β -OH metabolitleri östrojen reseptörlerine bağlanırken, Δ -4-izomerinde progesteron ve androjen reseptörlerine bağlandığı

bilinmektedir. İnsan hücre kültürlerinde Tibolon ve metabolitlerinin, östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerine afiniteleri değerlendirilmiş olup androjen reseptörlerine olan afinitenin östrojen reseptörlerine olan afiniteden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ^(95,96). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna oranla tibolon grubunda leptin seviyelerinin daha fazla düşmesine tibolonun bu androjenik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Tibolonun vücut kompozisyonu üzerine olan etkilerini de araştıran çok az sayıda çalışma vardır Meeuwsen ve ark.⁽¹³⁸⁾ 1 yıllık bir periyotta tibolonun postmenopozal kadınlarda vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlar. Plasebo ile karşılaştırıldığında Tibolonun total vücut suyunu ve yağsız kitleyi anlamlı derecede arttırırken yağlı kitle parametrelerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığını tespit etmişler ve sonuçta Tibolonun vücut kompozisyonlarındaki postmenopozal değişiklikleri önleyebileceğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da Tibolon grubundaki hastalarda doku yağ yüzdelerinde ve yağlı kitle ölçümlerinde 6 aylık tedavi sonrasında azalış, yağsız kitlede de artış tespit edilmiştir. Bu yüzden bizler yağlı dokudaki azalışın leptin seviyelerindeki azalmadan sorumlu bir diğer etken olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde de Tibolonun leptin düzeyleri üzerine etkisini gösteren sayılı çalışma vardır. Panadis ve ark.⁽¹³⁹⁾ postmenopozal kadınlarda tibolonun serum leptin seviyelerine olan etkilerini araştırmışlar ve 1 yıllık tibolon tedavisi sonrasında tibolonun serum leptin konsantrasyonlarına bir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Basurto ve ark.⁽¹⁴⁰⁾ da yaptıkları araştırmanın sonucunda postmenopozal tibolon tedavisinin dolaşımdaki leptin seviyelerini etkilemediğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmanın üçüncü grubu olan Kon.E2+MPA tedavisi alan hastalarda ise durumun diğer 2 gruba oranla oldukça farklı olduğu gözlenmiştir. Bu grupta tedavi sonrası kilo ve VKİ'inde bir değişiklik olmaz iken serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak bir artış olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak da vücut kompozisyonlarından sadece doku yağ yüzdesinde hafif bir artış izlenmiş olup incelendiğinde bu artışın gövde kaynaklı olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu da bizlerin daha önce de belirtmiş olduğumuz teorimizi bir kez daha desteklemektedir. Leptin VKİ' inden bağımsız olarak östrojenden etkilenmektedir. Ongphiphadhanakul ve ark.⁽¹²⁸⁾'nın yapmış oldukları bir çalışmada, 0,625mg Kon.E2 + 5mg MPA ve 0,3mg

Kon.E2 + 5mg MPA alan postmenopozal kadınlar 12 ay süre ile izlenmiş ve VKİ'lerinde bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir.

Toplumdaki postmenopozal kadınlar arasındaki genel görüş HT'nin kilo artışına neden olduğudur ve bu fikir kadınlarda HT kullanımında isteksizliğe neden olmaktadır. Bu kilo alma korkusu HT kullanımındaki uyumun azalmasına katkıda bulunan faktörlerden biridir. Bunun yanında Cochrane yayınından elde edilen bir kanıt da; HT'nin rehidratasyona neden olsa da, kilo artışına neden olmadığıdır ⁽¹⁴¹⁾. Bu rehidratasyon kilo artışına katkıda bulunabilir fakat bu cildin su tutma kapasitesindeki düzelme ile ilişkilidir ⁽¹⁴²⁾. Yapılmış pek çok çalışmada HT sonrası vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir ^(143,144). Vücut ağırlığının hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile arttığı bilinmektedir. Kilo artış hızının menopozdan etkilenip etkilenmediği ise net olarak açık değildir. Vücut kompozisyonu da kilo gibi yaşla değişir; kemikte ve yağsız kitlede azalma olurken yağlı kitle artar ⁽¹⁴⁵⁾. Vücut yağ dağılımı menopoz sonrası ve/veya ilerleyen yaşla birlikte vücudun üst kısımlarına doğru yer değiştirir (abdominal = visceral yağlanma)^(146,147). Vücut kompozisyonundaki menopozla ilişkili bu değişikliklerin nedenlerinin; östrojen ve/veya progesteron yetmezliği, kas ve/veya yağ dokusu metabolizmasındaki değişiklikler, yeme alışkanlığındaki değişiklikler, yaşam tarzının değişiklikleri, çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve enerji kullanımında azalma olduğu düşünülmektedir. Gallagher ve ark.⁽¹⁴⁸⁾ yaş ve menopoz ile birlikte enerji kullanımında da yavaş yavaş düşüş olduğunu savunmuşlar ve buna neden olabilecek 3 faktörün varlığından bahsetmişlerdir. Bunlar; luteal fazın kaybı, yağsız kitle üzerine yaşlanmanın etkisi ve menopozun bazal metabolizma hızına spesifik etkisi. Eğer kalori alımında bir azalma yok ise enerji kullanımındaki düşüşten yağsız kitledeki azalmanın sorumlu olabileceğini savunmuşlardır. Literatürde östrojen ve/veya progesteron yetmezliğinin dışında ACTH, GH, kortizol ve androjenler gibi diğer hormonların da vücut kompozisyonundaki menopozal değişikliklerde etkili olabileceklerini ve bunun yanında vücut yağının premenopozal ve postmenopozal kadınlarda azalmış SHBG ve artmış serbest testosteron ile ilişkili olabileceğini savunan yayınlar mevcuttur ^(149,150). Ayrıca HT kullanımının vücut yağ dağılımının daha çok santrale doğru yer değiştirmesini önlediğini gösteren pek çok çalışma da vardır ^(151,152).

Keşfedildiği 1994 yılından bu yana süre gelen araştırmalara rağmen leptinin insanlardaki rolü hala tartışılmaktadır. Bir çok çalışma kadınlarda erkeklere oranla leptin konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Vücut yağının dağılımındaki ve derecesindeki değişiklikler serum leptin konsantrasyonlarındaki bu cinsiyet farklılığını bir yere kadar açıklayabilir. Kadınlar erkeklere nazaran daha fazla vücut yağına sahip olma eğilimindedirler ve erkeklerin aksine kadınlar daha fazla subkutanöz yağa sahiptirler. Lonnqvist ve ark.⁽¹²⁷⁾'nın son zamanlarda yayınladıkları bir çalışmada, subkutanöz yağın visceral yağa oranla daha fazla leptin mRNA ürettiği gösterilmiştir, buda bizlere cinsiyetler arasındaki farklılığı diğer bir yönden açıklamada yardımcı olabilir. Ostlund ve ark.⁽⁸⁴⁾ ile Haffner ve ark.⁽¹³³⁾ kadınlarda erkeklere oranla daha fazla leptin konsantrasyonunun olduğunu savunurken aksine Considine ve ark.⁽⁸³⁾ ile Maffie ve ark.⁽¹²⁰⁾ kadın ve erkeklerde leptin seviyeleri bakımından bir fark olmadığını savunmaktadırlar. Başka bir bakış açısından bakarsak cinsiyetler arasındaki serum leptin seviyelerindeki farkı belki de cinsiyetler arasındaki östrojen değerlerindeki farklılıkla açıklayabiliriz. Bir çalışmada Barash ve ark.⁽¹⁵³⁾ leptin konsantrasyonlarının gonadal aktiviteyi düzenleyebileceğini savunmuşlardır. Leptin tedavisi sonrası ovaryan ve testiküler ağırlığın arttığı, histolojik muayenede ovaryan dokuda daha fazla follikül geliştiği ve testislerdeki seminifer tübüllerde sellüler aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Son zamanlarda Ahima ve ark.⁽⁶⁶⁾'da leptinin püberteyi başlatan bir sinyal olarak etki ettiğini savunmaktadırlar. Hardie ve ark.⁽⁷¹⁾ ise gebelikte serum leptin konsantrasyonlarının östrojen ile sıkı bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalar bizlere, leptin ile östrojen arasında, mekanizması henüz net açıklanamamış bir ilişkinin varlığını işaret etmektedirler.

Literatürde plazma leptin seviyeleri üzerine östrojen ve HT'nin etkileri hakkında pek çok farklı yayın vardır. Bizim çalışmamızda HT sonrası leptin seviyelerinde artış olmuştur ve biz bunun östrojenin leptin üzerine olan stimülatör etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Casebielli ve ark.⁽¹⁵⁴⁾'da yaptıkları araştırmalarında insanlarda östrojenin leptin salınımını stimüle ettiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Shimizu ve ark.⁽²⁹⁾'da hem insanlarda hem de kemirgenlerde östrojenin leptin salınımını stimüle ettiğini göstermişlerdir. Konukoğlu ve ark.⁽¹⁵⁵⁾ 6 aylık HT tedavisi sonrasında postmenopozal kadınlarda

leptin seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Rosenbaum ve ark.⁽⁷⁶⁾'da premenopozal kadınlarda, postmenopozal olanlara kıyasla daha yüksek serum leptin konsantrasyonlarının bulunduğunu tespit etmişlerdir. Bunun aksine Douchi ve ark.⁽¹⁵⁶⁾ premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında leptin farklılıklarını araştırıp, sonuçta menopozal durumun leptin üzerine etkisinin olmadığı kanısına varmışlardır. Elbers ve ark.⁽¹¹⁷⁾ ise kısa dönem 17- β östradiol tedavisinin 12 postmenopozal kadında yağ kitlesindeki değişikliklerden bağımsız olarak leptin seviyelerini hafif arttırdığını tespit etmişlerdir. Lavoie ve ark.⁽¹¹⁶⁾ da 10 postmenopozal kadında kısa dönem östrojen tedavisinin serum leptin seviyelerini, yağ kitlesindeki değişikliklerden bağımsız olarak hafif arttırdığını, progesteron tedavisinin ise postmenopozal leptin seviyelerine etki etmediği göstermişlerdir. Üstelik transseksüel erkeklerde östrojen ve antiandrojen kombinasyonunun kullanımının leptin konsantrasyonlarında artışa neden olduğu gösteren çalışmalar vardır ⁽⁷⁵⁾. Fakat bu kombinasyonun hangi komponentinin leptin artışında etkili olduğu açık değildir. Paolisso ve ark.⁽¹⁵⁷⁾ çalışmalarında, obez olmayan sağlıklı bireylerde plazma leptin seviyelerinin plazma östradiol seviyeleri ile korele olduğunu yayınlamışlardır.

Bu çalışmaların aksine literatürde HT'nin leptin seviyeleri ile ilişkili olmadığını bildiren yayınlarda vardır. Castracane ve ark.⁽¹⁵⁸⁾ östrojen tedavisinin postmenopozal kadınlarda serum leptin konsantrasyonlarını etkilemediğini bildirirken, Kohrt ve ark.⁽¹⁵⁹⁾ da bunları desteklemişlerdir ve yapmış oldukları çalışma sonucunda vücut kompozisyon ölçümlerinden yağlı kitlenin serum leptin konsantrasyonları ile güçlü korelasyon gösterdiği, diğer vücut kompozisyon ölçümlerinin de leptinle anlamlı korelasyonu olduğu fakat HT'nin vücut kompozisyonu ve leptin üzerine hiçbir etkisinin olmadığını savunmuşlardır. Haffner ve ark.⁽¹³³⁾ da oral kontraseptif almayan premenopozal kadınlar, HT alan postmenopozal kadınlar ve HT almayan postmenopozal kadınlar arasında leptin seviyeleri bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Ongphiphadhanakul ve ark.⁽¹²⁸⁾'nın yapmış olduğu çift kör randomize bir çalışmada, Kon.E2+MPA alan postmenopozal kadınlarda ne 1. ne de 3. aylarda leptin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Yapılan çalışmalar sadece Kon.E2+MPA ile sınırlı değildir. Laivnor ve ark.⁽¹⁶⁰⁾ 1 yıl oral ve transdermal östradiol ve siklik norethindron asetat tedavisi alan postmenopozal kadınları araştırmışlar ve 2., 6. ve 12. ayladaki ölçümlerde ne oral nede transdermal tedavinin plazma leptin seviyelerinde bir değişikliğe neden olmadığını tespit etmişler. Cagnacci ve ark.⁽¹⁶¹⁾'nin yaptıkları çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada da, postmenopozal kadınlara transdermal plasebo yada östradiol (50µg/gün) verilmiş, tedavi sonrası transdermal östradiolün serum leptin seviyelerine etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda elde edilen bir diğer sonuç ise; hem bazal ölçümlerde hem de 6. ayın sonundaki ölçümlerde, obez hastalardaki leptin düzeylerinin obez olmayanlara kıyasla daha yüksek olması idi. Beklenildiği gibi obez hastaların doku yağ yüzdesi, yağlı kitle ve yağsız kitle ölçümleri de obez olmayan kadınların ölçümlerinden daha yüksek idi. Ayrıca her 3 grupta da obez olmayan ve obez olan hastalarda serum leptin seviyelerindeki değişim oranları da incelendi ve kontrol grubunda ve Tibolon grubunda leptin düzeylerinde düşüş yüzdeleri farklı idi. Hem obez olmayan hem de obez olan hastalarda tibolon grubunda leptin düşüş yüzdesi kontrol grubuna göre daha yüksek, ayrıca her iki grupta da obez olmayanlarda leptin düşüş yüzdesi obez olan hastalara oranla daha yüksek idi. Kon.E2+MPA grubunda ise leptin seviyelerinde artışın olmasının yanında durum benzerlik taşımakta idi; obez olmayan hastalardaki leptin artışı, obez olanlara oranla oldukça yüksek tespit edildi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, bizim teorimizi desteklemekte idi; Tibolonun androjenik etkisi nedeniyle obez olmayan ve obez olan hastalarda leptin seviyeleri kontrol grubuna oranla daha fazla düşmekte idi ve östrojen tedavisi ile leptin seviyeleri yükselmekte idi. Ayrıca hem kontrol grubunda hem de Tibolon grubunda, obez olmayan hastaların leptin seviyelerindeki düşüş oranının, obez olanlara kıyasla daha fazla olmasını, azalmış yağ dokusu nedeniyle periferal aromatzasyon ile meydana gelen östrojen miktarının düşüşü ve sonuçta leptin üzerine olan stimülatör etkinin azalması hipotezi ile açıklayabiliriz.

Bilindiği gibi obezite heterojenik bir hastalıktır. Yiyecek alımındaki artış, bazal metabolik hızdaki düşüş ve fiziksel aktivitenin azalması gibi pek çok faktör, pozitif enerji balansına ve kilo artışına yol açar. Pek çok obez hayvan modelinde leptin üretimi ve *ob* gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir ve obez insanlarda

leptin seviyelerinin vücut yağ kitlesi ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir ⁽¹⁶²⁾. Hadji ve ark.⁽¹⁶³⁾ HT alan 71 ve olmayan 281, toplam 352 postmenopozal kadını incelemiş, bunları VKİ'leri 25'in altında ve üstünde olanlar diye ikişer alt gruplara ayırmış ve leptin konsantrasyonlarının obez hastalarda obez olmayanlara oranla daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Nagy ve ark.⁽¹⁶⁴⁾ da obez kadınlarda yağ kitlesinin leptin seviyeleri ile pozitif korele olduğunu gözlemlemişler ve bu durumu, obez kadınlarda *ob* gen ekspresyonu arttığı için adipoz dokudan leptin sekresyonunun artması ile açıklamışlardır. Konukoğlu ve ark.⁽¹⁵⁵⁾ da HT tedavisi sonrası obez ve obez olmayan hastalarda leptin seviyelerini araştırmışlar; normal menstrüel siklusu olan premenopozal 30 kadın ile postmenopozal 45 kadını çalışmaya almışlar ve postmenopozal kadınlara HT vermişler (25 kadın yalnızca 0,625mg Kon.E2 almış geri kalan 20 kadın ise Kon.E2+MPA almış). Bazal ve 6 ay sonraki değerler ölçülmüş ve sonuçta bazal ölçümlerde premenopozal obez kadınların obez olmayanlara kıyasla daha yüksek serum leptin seviyelerine sahipken, postmenopozal obez kadınlar ile obez olmayan kadınlar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını tespit etmişlerdir. Ayrıca HT sonrası postmenopozal obez kadınlarda leptin düzeylerinin obez olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Oysa ki Rosenbaum ve ark.⁽⁷⁶⁾ leptin seviyelerinde obez ve obez olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını ileri sürmüşlerdir.

ÖZET

1994 yılında Friedman laboratuvarında leptinin keşfinden beri bu konuda 300'ün üzerinde bildiri yayınlanmıştır ve bilimin tamamında en önemli aktif araştırma alanlarından birini oluşturmuştur. Leptin vücutta pek çok farklı dokuyu etkileyen pleotrofik bir hormon olarak görülmektedir. Obezite geninin (*ob* geni) bir ürünü olan leptin yağ dokusu hücreleri tarafından sentezlenip, yağ dokusundaki enerji depolarının miktarından beyni haberdar eder. Böylelikle vücut yağ miktarının kontrol ve düzenlenmesinde rol oynar .

Şimdiki pek çok çalışma insanlarda dolaşımdaki leptin seviyelerinin VKİ ve vücut yağ yüzdesi gibi obezite ölçümleri ile direkt ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, yağ dokusunda sentezlenerek dolaşıma verilen leptinin beyindeki doyumluk merkezini etkilediğini, vücut yağ dokusu kitlesini ve vücut ağırlığını düzenlediğini düşündürmüştür. Ancak bazı şişman insanlarda, şişman olan *ob/ob* farelerin tersine, leptin düzeylerinin yüksek olarak saptanması, şişmanlarda leptinin etkisinin yetersiz olduğunu yada bir direncin var olabileceğini akla getirmiştir. Böylece şişman insanlarda yağ dokusu kitlesi arttıkça leptin sentezi artmakta ancak doyumluk merkezi leptine duyarsız olduğu için artmış yiyecek alımı sürmekte ve yine yağ dokusu kitlesi ve leptin sentezi artmaktadır⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Leptinin üretimi, sadece yağ dokusu miktarına bağlı değildir aynı zamanda metabolik hormonlar, farmakolojik ajanlar, vücudun enerji gereksinimi de bu olayda önemli rol oynar. Leptinin vücut ağırlığı ve metabolizmayı kontrol etmesi yanında nöroendokrin, üreme ve hemopoetik sistemi uyarıcı etkileri de vardır. Bu yeni hormon hipotalamus-hipofiz-gonadal aksının her seviyesinde karmaşık etkileşimlerle normal fizyolojide önemli bir rol oynayıp, üreme sistemi ile enerji üreten sistem arasında bir bağ oluşturmaktadır. Leptin fazlalığı, eksikliği veya rezistansı anormal üreme fonksiyonuna neden olabilir. Deney hayvanlarında ve in vitro olarak, östrojenlerin leptin salınımını regüle ettiği gözlemlenmiş⁽²⁹⁾ ve bu sayede hem menstrüel siklusta leptindeki artış^(71,72) hem de leptinin kadınlarda erkeklerden daha fazla oluşunun nedeni izah edilebilmiştir^(35,73,74).

Menopozda HT'ye uyum gün geçtikçe azalmaktadır. Hastaların tedaviyi bırakmadaki ana nedeni uterin kanama olmasına rağmen, hastaların inandığı; HT'nin

vücut ağırlığını arttırdığıdır. Vücut ağırlığı ve yağ kitlesi, menopozda artış gösterme eğilimindedir. Ayrıca, menopozal periyotta yağ dağılımında gynoid paternden android paterne doğru değişiklik meydana gelir ve HT'nin de bu değişimi önleyebileceği düşünülmektedir ⁽¹⁰⁷⁾. Böylelikle östrojen tedavisi vücut ağırlığını kontrol ederek postmenopozal kadınlarda obezite ile ilişkili komplikasyonların azalmasına yardımcı olabilir.

Leptin konsantrasyonları üzerine menopozal durumun ve HT'nin etkisi hala iyi anlaşılamamıştır. Kimi araştırmacılar değişiklik olmadığını söylerken ^(114,115) diğerleri arttığını yada azaldığını savunmaktadırlar ^(116,117). Bu farklılıkların olası nedenlerinin, çalışılan bireylerin sayılarındaki, istatistiksel analizlerdeki, çalışma dizaynlarındaki ve vücut yağ kitlesi ölçümlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Adipoz dokuda östrojen reseptörlerinin varlığı uzun yıllardır bilinmektedir ⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾. Belki de bu yüzden östrojen leptin regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha az leptin seviyeleri olduğu bilinmektedir, bu da kadınlarda kısmen artmış yağ depoları ile açıklanabilir ⁽¹⁶⁸⁾.

Bu prospektif kontrollü çalışmada leptin seviyelerinin VKİ ve vücut yağ kompozisyonları ile pozitif korele olduğunu tespit ettik. Altı aylık takip sonrasında ise kontrol grubunda ve Tibolon grubunda serum leptin seviyelerinin azaldığı, bu azalışın Tibolon grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki düşüşten öncelikle, abdominal yağ dokusundaki artışın ve subkutanöz yağ dokusundaki azalışın, bunun yanında rölatif olarak artmış olan androjenlerin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Tibolon grubunda da hem androjenik etki ile hem de yağlı kitlenin azalması ile leptin seviyelerinin daha da azaldığı kanısına varılmıştır. Kon.E2+MPA grubunda ise serum leptin seviyelerinde artış izlendi. Bu durumdan östrojenin serum leptin regülasyonunda stimülatör etkisinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Üstelik her 3 grupta da serum leptin seviyelerindeki bu değişimler VKİ'den bağımsız idi. Ayrıca obez kadınlarda hem serum leptin seviyeleri hem de vücut yağ kompozisyonları obez olmayan kadınlara kıyasla oldukça yüksek tespit edildi. Bu da obezite ile leptin arasındaki ilişkiyi desteklemekte idi. Bizim sonuçlarımız östrojenin leptin üretimini arttırdığı ve

östrojenin indüklediği bu leptin üretiminin obez kadınlarda daha fazla olduğunu göstermektedir.

İlk keşfedildiği 1994 yılından bu yana, leptin regülasyonu ve işlevi hakkında önemli ilerlemeler sağlandı. Tüm bu çalışmaların yardımı ile gelecekte leptin ve leptin reseptörlerinin; farmakolojik manipülasyonları ile hem kilo kontrolü, diyabet ve üreme bozukluklarının tedavisinde hem de menopozun neden olduğu kilo artışı ve buna bağlı gelişen pek çok hastalığın önlenmesinde, yeni bir çağ açabileceği düşünölmektedir.



KAYNAKLAR

- 1- Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
- 2- Hill RA, Margetic S, Pegg GC. Leptin: Its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obesity* 1998; 22:765-70.
- 3- Ingalls AM, Dickie MD, Snell GD. Obese, new mutation in the mouse. *J Hered.* 1950, 41:317-8.
- 4- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in rats. *Proc. R. Soc. London Ser. B* 1953; 140:578-92.
- 5- Hervey GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J.Phys.* 1958; 145, 336-52.
- 6- Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetesobesity syndromes in mice. *Diabetologia.* 1978; 14:141-8.
- 7- Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev.* 1979; 59:719-809.
- 8- Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec.* 1940; 78:149-72.
- 9- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng NH, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J. Identification and expression cloning of a leptin receptor, ob-r. *Cell* 1995, 83:1263-71.
- 10- Khawaja XZ, Bailey CJ, Green IC: Central mu, delta, and kappa opioid binding sites, and brain and pituitary beta-endorphin and met-enkephalin in genetically obese (ob/ob) and lean mice. *Life Sci* 1989, 44:1097-1105.
- 11- Wilding JPH, Gilbey SG, Bailey CJ, Batt RAL, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR: Increased neuropeptide Y messenger RNA and decreased neurotensin messenger RNA in the hypothalamus of the obese (ob/ob) mouse. *Endocrinology* 1993, 132:1939-1944.
- 12- Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-42.
- 13- Tritos NA, Mantzoros CS. The role of leptin in the obesity. *Diabetologia* 1997; 40: 1371.

- 14- Christos S, Mantzoros MD. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671.
- 15- Lee G.-H., Proenca R, Montez J.M, Carroll K.M, Darvishzadeh J.G, Lee I, Friedman J.M. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379, 632-5.
- 16- Chen H, Charlat O, Tartaglia LA. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84:491-95.
- 17- Ghilardi N, Scoda RC. The leptin receptor activates janus kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. *Mol Endocrinol* 1997; 11:393-99.
- 18- Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93:6231-35
- 19- Baumann H, Morella KK, White DW, et al. The full length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin-6-type receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:8374-8.
- 20- Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of stat 3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 1996; 14:95-7.
- 21- Darnell JE. Reflections on STAT3, STAT5, and STAT6 as fat STATs. *Proc Natl. Acad Sci USA* 1996; 93:6221-4.
- 22- Reichlin S: Is leptin a secretion of the brain. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2267.
- 23- Lynn RB, Cao GY, Considine RV, Hyde TM, Caro JF. Autoradiographic localization of leptin binding in the choroid plexus of ob/ob and db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219:884-9.
- 24- Diano S, Kalra SP, Sakamoto H, Horvath TL. Leptin receptors in estrogen receptor-containing neurons of the female rat hypothalamus. *Brain Res* 1998; 812:256-9.
- 25- Bennett PA, Lindell K, Karlsson C, Robinson IC, Carlsson LM, Carlsson B. Differential expression and regulation of leptin receptor isoforms in the rat brain: effects of fasting and oestrogen. *Neuroendocrinology* 1998; 67:29-36.

- 26- Bennett PA, Lindell K, Wilson C, Carlsson LM, Carlsson B, Robinson IC. Cyclical variations in the abundance of leptin receptors, but not in circulating leptin, correlate with NPY expression during the oestrus cycle. *Neuroendocrinology* 1999; 69:417–23.
- 27- Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1946–50.
- 28- Yoneda N, Saito S, Kimura M, Yamada M, Iida M, Murakami T, Irahara M, Shima K, Aono T. The influence of ovariectomy on ob gene expression in rats. *Horm Metab Res* 1998; 30:263–5.
- 29- Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154:285–92.
- 30- Landt M, Parvin CA, Wong M. Leptin in cerebrospinal fluid from children: correlation with plasma leptin, sexual dimorphism, and lack of protein binding. *Clin Chem* 2000; 46:854–8.
- 31- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest.* 1996; 98:1277–1282.
- 32- Licinio, J. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function. *Nat. Med.* 1997; 3: 575–9.
- 33- Laughlin, G.A. and Yen, S.S. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 318–321
- 34- Rayner DV, Trayhurn P: Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med* 2001; 79:8-20.
- 35- Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2771–6.
- 36- Rosenbaum, M. and Leibel, R.L. Clinical review 107: Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1784–9.
- 37- Roemmich JN, Rogol AD: Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 749.

- 38- Garcia Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF: Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2849.
- 39- Ahmed ML, Ong KKL, Morrell DJ, Cox L, Drayer N: Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: Sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 899.
- 40- Friedman, J.M. and Halaas, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–770.
- 41- Halaas, J. Gajiwala KS, Maffei M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543–6.
- 42- Flier, J.S. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:1407–1413.
- 43- Ahima, R.S. and Flier, J.S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62: 413–437.
- 44- Wang Q, Bing C, Al-Barazanji K, Mossakowaska DE, Wang X, McBay D, Neville WA, Tadayon M, Pickavance L, Dryden S. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 1997; 46:335–341.
- 45- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cordan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; 411:480-4.
- 46- Reaven GM, Lithel H, Landsberg L. Mechanisms of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 1996; 334:374-381.
- 47- Haynes WG. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:311-318.
- 48- Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:711-7.
- 49- Paolisso G, Manzella D, Montano N, Gambardella A, Varricchio M. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1810-4.

- 50- Lord, G.M. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 294: 897–991.
- 51- Matarese, G. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2001; 166: 5909–61.
- 52- Yamashita S, Nakamura T, Shimimura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19:287–91.
- 53- Despre's JP, Moorjani S, Lupien PJ. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 4:497-511.
- 54- Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. 2000;11(8):327-32.
- 55- Casabiell X, De la Cruz PLF, Gualillo O, Folgar L, Die'guez C, Casanueva FF. Biochem. Dual Effect of Insulin on in Vitro Leptin Secretion by Adipose Tissue. *Biophys. Res. Commun.* 2000;276:477-82.
- 56- Carvalheira JBC, Siloto RMP, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CRO, Leite A, Velloso LA, Gontijo JAR, Saad MJA: Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett* 2001, 500:119-124.
- 57- Couce ME, Burguera B, Parisi JE, Jensen MD, Lloyd RV. Localization of the leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology* 1997; 66:145–50.
- 58- Fei H, Okano HJ, Li C, Lee G-H, Zhao C, Darnell R, Friedman JM. Anatomic localization of alternately spliced leptin receptors (OB-R) in mouse brain and other tissues. *Neurobiology* 1997; 94:7001–5.
- 59- Baskin DG, Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Porte D, Breininger JF, Jonak Z, Schaefer J, Krouse M, Burghardt L, Campfield LA, Burn P, Kochan JP. Leptin receptor long-form splice-variant protein expression in neuron cell bodies of the brain and co-localization with neuropeptide Y mRNA in the arcuate nucleus. *J. Histochem Cytochem* 1999; 47:353–62.
- 60- Baskin DG, Hahn TM, Schwartz MW. Leptin sensitive neurons in the hypothalamus. *Horm Metab Res* 1999; 31:345–50.
- 61- Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:1023–8.
- 62- Zamorano PL, Mahesh VB, De Sevilla LM, Chorch LP, Bhat GK, Brann DW. Expression and localization of leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology* 1997; 65:223–8.

- 63- Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology* 1999; 140:1581–5.
- 64- Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD, Ling NC, DeSouza EB, Kuhar MJ. Immunohistochemical localization of novel CART peptides in rat hypothalamus, pituitary and adrenal gland. *J Neuroendocrinol* 1997; 9:823–33.
- 65- Parent AS, Lebrethon MC, Gerard A, Vandersmissen E, Bourguignon JP. Leptin effects on pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from the adult rat hypothalamus and interaction with cocaine and amphetamine-regulated transcript peptide and neuropeptide Y. *Regul Pept* 2000; 92:17–24.
- 66- Ahima, R.S,Prabakaran D, Mantzoros C. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250–2.
- 67- Nagatani S, Guthikonda P, Thompson RC, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL. Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting. *Neuroendocrinology* 1998; 67:370–6.
- 68- Kohsaka A, Watanobe H, Kakizaki Y, Habu S, Suda T. A significant role of leptin in the generation of steroid-induced luteinizing hormone and prolactin surges in female rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254:578–81.
- 69- Watanobe H, Suda T, Wilberg JE, Schioth HB. Evidence that physiological levels of circulating leptin exert a stimulatory effect on luteinizing hormone and prolactin surges in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263:162–5.
- 70- Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine axis of the monkey. *Endocrinology* 1998; 139:4652–62.
- 71- Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997; 47:101–6.
- 72- Messins IE, Milingos S, Zikopoulos K, Kollios G, Seferiadis K, Lolis D. Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13:1152–6.
- 73- Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:579–84.

- 74- Sumner AE, Falkner B, Kushner H, Considine RV. Relationship of leptin concentration to gender, menopause, age, diabetes, and fat mass in African Americans. *Obes Res* 1998; 6:128–33.
- 75- Elbers JMH, Asscheman H, Seidell JC, Frolich M, Meinders AE, Gooren LJG. Reversal of sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3267–70.
- 76- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsh J. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3424–7.
- 77- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904.
- 78- Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997; 138:855–8.
- 79- Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1997; 138:4505–8.
- 80- Nazian SJ, Cameron DF. Temporal relation between leptin and various indices of sexual maturation in the male rat. *J Androl* 1999; 20:487–91.
- 81- Dearth RK, Hiney JK, Dees WL. Leptin acts centrally to induce prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. *Peptides* 2000; 21:387–92.
- 82- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98.1.
- 83- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996; 334:292-295.
- 84- Ostlund RE, Yang Jr JW, Klein S. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-13.

- 85- Grinspoon S, Gulick T, Askari H. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3861-3.
- 86- Faina JN, Bahouth SW. Regulation of leptin release by mammalian adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274:571-5.
- 87- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6. baskı, Williams&Wilkins, 1999: 643-779.
- 88- Sağlık Bakanlığı (Türkiye). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, 1993, Ankara, Türkiye, 1994
- 89- Mishell DR. *Menopause: physiology and pharmacology*. Chicago: Year Book Medical, 1987:28-35.
- 90- Speroff L. The menopause. A signal for the future. Lobo RA(ed): *Treatment of the postmenopausal women*. Raven Pres, New York. 1994. s.1-4
- 91- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19; 280(7):605-13.
- 92- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002 Jul 3; 288(1):49-57.
- 93- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17; 288(3):321-33.
- 94- Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med*. 1987 Jan; 106(1):40-5.

- 95- Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001 Jan;76(1-5):231-238
- 96- Schoonen WGEJ, Deckers GH, de Gooyer ME, de Ries R, Kloosterboer HJ. Hormonal properties of norethisterone, 7 α -methyl-norethisterone and their derivatives. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74: 213–22.
- 97- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jul; 81(7):2419-22.
- 98- Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone.* 1997; 20:151–5.
- 99- Moore R.A. Livial: A review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (Suppl 19): 1-21.
- 100- Morris E.P., Wilson P.O.G., Robinson J., Rymer J.M. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 954-9.
- 101- Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M, Lombet A, Thevenin D, Mimoun M, Poitout Ph. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(Suppl 1): 77-9.
- 102- Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12(3): 213-20.
- 103- Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhauser MH, Horber FF. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Jun; 48(6):691-9.
- 104- Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995; 123:673– 5.
- 105- Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999; 2:205–11.
- 106- Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN. Weight gain at the time of the menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151:97–102.

- 107- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:414–7.
- 108- The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996 Nov 6; 276(17):1389-96.
- 109- Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989; 321:641–6.
- 110- Dagnault A, Ouerghi D, Richard D. Treatment with a-helical-CRF (9–41) prevents the anorectic effect of 17-b-estradiol. *Brain Res Bull*. 1993; 32:689–92.
- 111- Stern JJ, Murphy M. The effects of thyroxine and estradiol benzoate on wheel running activity in female rats. *Physiol Behav*. 1972; 9:79–82.
- 112- Stehling O, Doring H, Ertl J, Preibisch G, Schmidt I. Leptin reduces juvenile fat stores by altering the circadian cycle of energy expenditure. *Am J Physiol* 1996; 271:1770–4.
- 113- Teirmaa T, Luukkaa V, Rouru J, Koulu M, Huupponen R. Correlation between circulating leptin and luteinizing hormone during the menstrual cycle in normal-weight women. *Eur J Endocrinol*. 1998; 139:190–4.
- 114- Gower BA, Nagy TR, Goran MI, Smith A, Kent E. Leptin in postmenopausal women: influence of hormone therapy, insulin, and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1770–5.
- 115- Kristensen K, Pedersen SB, Richelsen B. Interactions between sex steroid hormones and leptin in women. Studies in vivo and in vitro. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1438–44.
- 116- Lavoie HB, Taylor AE, Sharpless JL, Anderson EJ, Strauss CC, Hall JE. Effects of short-term replacement of serum leptin levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1999;51:415–22
- 117- Elbers JM, de Roo GW, Popp-Snijders C, Nicolaas- Merkus A, Westeven E, Joenje BW. Effects of administration of 17beta-oestradiol on serum leptin levels in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1999; 51:449–54.

- 118- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-7.
- 119- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pellous V, Cassuto D. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 388-401.
- 120- Maffei, M., J. Halaas, E. Ravussin, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nature Medicine*. 1996. 1: 1155-61.
- 121- Frisch RE. Body fat, menarche, fitness, and fertility. In: Frisch RE, editor. *Adipose tissue and reproduction*. Basel: Karger, 1990; 1-26.
- 122- Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and fertility. *Proc Nutr Soc* 1994; 53:113-29.
- 123- Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185:949-51.
- 124- Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, Talance N, Doucet B, Jeandel C. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):1030-5.
- 125- Toth MJ, Tchernor A, Sites CK, et al: Effect of menopausal status on body fat composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes* 2000; 24:226-31.
- 126- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1: 1311-4.
- 127- Lonnqvist, F., P. Arner, L. Nordfors et al, Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Medicine*, 1995; 1: 950-5.
- 128- Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chansirikanjana S, Puavilai G, Rajatanavin R. Change in body weight after hormone replacement therapy in postmenopausal women is dependent on basal circulating leptin. *Maturitas* 1998; 30: 283-8.

- 129- Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM, Goran MI. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2148–52.
- 130- Banerji MA, Faridi N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:137–44.
- 131- Mills PJ, Ziegler MG, Morrison TA. Leptin is related to epinephrine levels but not reproductive hormone levels in cycling African-American and Caucasian women. *Life Sci.* 1998; 63:617–23.
- 132- Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nature Med* 1996; 2:949–50.
- 133- Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP. Leptin concentrations in women in the San Antonio heart study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1997; 146:581–5.
- 134- Messinis I, Milingos S, Alexandris E, Kariotis I, Kollios G, Seferiadis K. Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14:913–8.
- 135- Messinis I, Kariotis I, Milingos S, Kollios G, Seferiadis K. Treatment of normal women with oestradiol plus progesterone prevents the decrease of leptin concentrations induced by ovariectomy. *Hum Reprod* 2000; 15:2383–7.
- 136- Behre HM, Simon M, Nieschlog E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1997; 42:237–40.
- 137- Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Dieguez C, Casanueva FF, Aguilar E. Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *J Endocrinol* 1999; 161:211–8.
- 138- Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The Effect of Tibolone on Fat Mass, Fat-Free Mass, and Total Body Water in Postmenopausal Women. *Endocrinology*, November 2001, 142(11):4813–4817
- 139- Panadis DK, Rousso DH, Kourtis AI, Stergiopoulos KN, Mavromatidis GA, Katsikis IK. The influence of tibolone upon serum leptin levels in postmenopausal women. *Europ J Obstet and Gynecol and Repro Bio* 2001; 96: 85–7.

- 140- Basurto L, Galvan R, Ochoa R, Fonseca E, Zarate A. Circulating leptin doesn't not change in postmenopausal women receiving replacement therapy with tibolone. *Ginecol Obstet Mex*. 2000 Oct; 68:416-9.
- 141- Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP 2000 Oestrogen and progestogen replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD 001018. In: *The Cochrane Library*, issue 3. Oxford: Update Software
- 142- Pierard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, Pierard GE. Skin waterholding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas* 1995; 22:151-4.
- 143- Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1990; 40:1323-6.
- 144- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of estrogen therapy and coronary heart disease. *New Engl J Med* 1985; 212:1044-9.
- 145- Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism* 1970; 9:653-63.
- 146- Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:950-4,.
- 147- Ijuin H, Douchi T, Oki T, Maruta K, Nagata Y. The contribution of menopause to changes in body-fat distribution. *J Obstet Gynaecol* 1999; 25:367-72.
- 148- Gallagher D, Ruts E, Visser M, Heshka S, Baumgartner RN, Wang J, Pierson RN, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol* 2000; 279: 366 -75.
- 149- Bjorntorp P. Visceral obesity: a civilization syndrome. *Obes Res* 1993; 1:206-22.
- 150- Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:304-10.

- 151- Hoover LW, Boote EJ. Longitudinal assessment of intra-abdominal fat in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904:520–5.
- 152- Hagberg JM, Zmuda JM, McCole SD, Rodgers KS, Wilund KR, Moore GE. Determinants of body composition in postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: 607–12.
- 153- Barash IA, Cheung CC, Weigle DS. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*. 1996; 137:3144 –7.
- 154- Casabiell X, Pineiro V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R, Vallejo LG, Dieguez C, Casanueva FF. Gender Differences in Both Spontaneous and Stimulated Leptin Secretion by Human Omental Adipose Tissue in Vitro: Dexamethasone and Estradiol Stimulate Leptin Release in Women, But Not in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2149-55.
- 155- Konukoglu D, Serin Ö, Ercan M. Plasma leptin levels in obese and non-obese postmenopausal women before and after hormone replacement therapy. *Maturitas* 2000; 36: 203–7.
- 156- Douchi T, Iwamoto I, Yoshimitsu N, Kosha S, Nagata Y. Leptin production in pre- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2002; 42: 219–23.
- 157- Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentrations in healthy. *Clin Endocrinol* 1998; 48:291–7.
- 158- Castracane VD, Kraemer RR, Franker MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998; 70:472–7.
- 159- Kohrt WM, Landt M, Birge Jr SJ. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women, *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3980-5.
- 160- Laivuori H, Koistinen HA, Karonen SL, Cacciatore B, Ylikorkala O. Comparison between 1 year oral and transdermal oestradiol and sequential norethisterone acetate on circulating concentrations of leptin in postmenopausal women. *Hum Reprod*. 2001 Aug; 16(8):1632-5.
- 161- Cagnacci A, Malmusi S, Arangino S, Zanni A, Rovati L, Cagnacci P, Volpe A. Influence of transdermal estradiol in the regulation of leptin levels of

- postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled study *Menopause* 2002;9:65-71.
- 162- Vettor R, Depergolo G, Pagano L, et al. Gender differences in serum leptin in obese people: relationship with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997;27:1016-24.
- 163- Hadji P, Görke K, Hars O, Bauer T, Emons G, Schulz KD. The influence of hormone replacement therapy (HRT) on serum leptin concentration in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 37:105-11.
- 164- Nagy TR, Davies SL, Hunter GR, Darnell B, Weinsier RL. Serum leptin concentrations and weight gain in post obese postmenopausal women. *Obes Res* 1998; 6:257-61.
- 165- Wade GN, Gray JM. Cytoplasmic 17-beta [3H] estradiol binding in rat adipose tissues. *Endocrinology* 1978; 103:1695-701.
- 166- Pedersen SB, Hansen PS, Lund S, Andersen PH, Odgaard A, Richelsen B. Identification of oestrogen receptors and oestrogen receptor mRNA in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:262-9.
- 167- Prins JB, O'Rahilly S, Chatterjee VKK. Steroid hormones and adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:259-61.
- 168- Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, Koulu M, Huupponen R. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3243-6.

EK:1

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-65
Konu:

Sayın : Prof. Dr. Mithat ERENUS
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

1.4.2003

MAR-YÇ-2003-0041 “ Postmenopozal kadınlarda tibolone tedavisi ile sürekli kombine östrojen ve medroksiprogesteron asetat tedavisinin serum leptin düzeyleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından İncelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı