



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POSTMENOPOZAL HASTALARDA VÜCUT KÜTLE
İNDEKSLERİNE GÖRE LEPTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
FARKLILIKLAR VE LEPTİN İLE ENDOTELİNİN
ENDOMETRİAL KALINLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Olcay AKALIN

KAYSERİ – 2006



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POSTMENOPUZAL HASTALARDA VÜCUT KÜTLE
İNDEKSLERİNE GÖRE LEPTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
FARKLILIKLAR VE LEPTİN İLE ENDOTELİNİN
ENDOMETRİAL KALINLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Olcay AKALIN

Danışman

Doç. Dr. Bülent ÖZÇELİK

KAYSERİ – 2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	IV
RESİM VE TABLO LİSTESİ.....	VI
TEŞEKKÜR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KLİMAKTERİUM VE MENOPOZ	3
2.1.1. Menopoz Sonrası Endokrinolojik Durum.....	4
2.2. LEPTİN.....	5
2.2.1. Ob/ob Farelerin Tarihçesi ve Özellikleri.....	5
2.2.2. Leptin Geni ve Reseptörlerinin Keşfi.....	6
2.2.3. İnsanlarda Lep Geni.....	7
2.2.4. Fizyolojik Feedback Mekanizması.....	8
2.2.5. Leptinin Sekresyonu ve Kanda Dolaşımı	9
2.2.6. Leptin Sekresyonunu Regüle Eden Faktörler.....	11
2.2.7. Leptin Klirensi	12
2.2.8 Leptin Rezistansı	13
2.2.9. Leptinin Kadın Üreme Endokrinolojisindeki Yeri	13
2.2.10. Seksüel Dimorfizm ve Yaşın Leptin Seviyeleri Üzerine Etkileri.....	18

	<u>Sayfa No</u>
2.2.11. Leptin ve Menopoz.....	21
2.2.12. Leptinin Diğer Sistemlerle İlişkisi.....	23
2.2.13. Leptin ve Endometrium	24
2.3. ENDOTELİN.....	26
2.3.1. Endotelin ve Endometrium	27
2.3.2. Leptin ve Endotelin-1 Arasındaki İlişki	29
2.4. OBEZİTE.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	56

TEZ ONAY SAYFASI

KISALTMALAR

A	: Androstenodion
Aa	: Aminoasit
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dihidroksiepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroksiepiandrosteron- sülfat
DHT	: Dihidroksitestosteron
DM	: Diabetes mellitus
E₁	: Östron
E₂	: Östradiol
ERT	: Östrojen replasman tedavisi
ET	: Endotelin
ETA,B	: Endotelin A ve B reseptörü
FSH	: Folikül stimule edici hormon
Gn	: Gonadotropin
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici hormon
GH	: Büyüme hormonu
HOMA-İR	: Homeostasis model assessment of insulin resistance
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HT	: Hipertansiyon
IL-1α	: İnterlökin 1 alfa
IL-6	: İnterlökin 6
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I

IGFBP-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini-I
JAK	: Janus kinaz
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LH	: Luteinize edici hormon
LIF	: Lökosit inhibe edici faktör
MAPK	: Mitogen activated protein kinaz
MI	: Miyokard infarktüsü
MSH	: Melanosit stimüle edici hormon
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
NPY	: Nöropeptid Y
OB-R_L	: Leptin uzun reseptörü
OB-R_S	: Leptin kısa reseptörü
OKS	: Oral kontraseptif
PI-3	: Fosfotidil İnozitol-3
POMC	: Proopiomelanokortin
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
STAT	: Signal transducers and activators of transcription factors
STRAW	: The Stages of Reproductive Aging Workshop
T	: Testosteron
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü beta
TRH	: Tiroid Releasing Hormon
VKİ	: Vücut kütle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

RESİM VE TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Resim 1. Endometrium çift duvar kalınlığının transvajinal görüntüsü.....	33
Tablo 1. Grupların ortalama trigliserid, kolesterol, FSH, LH, E ₂ , leptin ve endotelin düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo 2. VKİ'ne göre oluşturulan gruplarda 5 mm'lik endometrium kalınlığı eşik değerine göre hasta yüzdeleri	36
Tablo 3. VKİ'i 25 in altında ve üzerinde olan hastalarda leptin ve endotelin arasındaki korelasyon	36
Tablo 4. VKİ'ne göre yaş ile endotelin ve leptin düzeyleri arası korelasyon	37
Tablo 5. VKİ'ne göre leptin ve estradiol düzeyleri arasındaki korelasyon	38
Tablo 6. VKİ'ne göre leptin düzeyleri ve endometrial kalınlık arasındaki korelasyon.....	38
Tablo 7. Yaşa göre gruplandırılan postmenopozal hastalarda leptin, endotelin ve endometrial kalınlık ile VKİ arası korelasyon.....	39
Tablo 8. Postmenopozal hastalarda VKİ'lerine göre hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların plazma endotelin ve leptin değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 9. VKİ'ne göre endotelin düzeyleri ile endometrial kalınlık arasındaki korelasyon.....	40
Tablo 10. Endometrium kalınlıkları 5mm'nin üzerinde olan hastaların biopsi sonuçları.....	41

TEŞEKKÜR

Çalıőmamı yönlendiren ve destekleyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Bülent Özçelik'e, eğitimimde emeği geçen Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Öğretim Üyelerine, çalışma arkadaşlarıma, bu süreçte hiçbir fedakarlıktan kaçınmaksızın yanımda olan aileme ve özellikle değerli eşim Dr. Bilsay Akalın'a katkılarından dolayı içtenlikle teşekkür ederim.

POSTMENOPOZAL HASTALARDA VÜCUT KÜTLE İNDEKSLERİNE GÖRE LEPTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ FARKLILIKLAR VE LEPTİN İLE ENDOTELİNİN ENDOMETRİAL KALINLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı postmenopozal hastalarda vücut kütle indeksine (VKİ) göre leptin düzeyleri arasındaki farklılıklar ve leptin ile endotelinin endometrial kalınlık üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Seksen postmenopozal hasta çalışmaya dahil edildi. Karşılaştırmanın VKİ 25'in altında ve üstünde olan iki grupta yapılması hedeflendiği için başvuran hastalar VKİ'lerine göre 40'ar kişilik iki grup oluşturacak şekilde başvuru sıralarına göre ayrıldı. Hastalardan kan trigliserit, kolesterol FSH, LH, E₂, leptin, endotelin-1 seviyeleri için kan örnekleri 8 saatlik açlığı takiben sabah alındı ve endometrial kalınlıklar transvajinal ultrasonografi ile tespit edildi. Bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: VKİ'lerine göre gruplar karşılaştırıldığında trigliserit, kolesterol ve leptin düzeyleri, VKİ > 25 olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p < 0.05). FSH, LH, E₂, endotelin düzeyleri ve endometrial kalınlıklar arasında anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05). VKİ'lerine göre leptin ve endotelin-1 arasında da anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (p > 0.05). Hipertansif hastalarda VKİ > 25 olan grupta endotelin-1 düzeyleri daha düşük bulunmasına rağmen (p < 0.05) leptin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p > 0.05). Hastalar 60 yaş altında ve üzerinde olmak üzere gruplandırılıp leptin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişkiye bakıldığında, 60 yaş altındaki grupta pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (p < 0.05). Aynı grupta, endometrial kalınlık ile VKİ arasında, hem 60 yaş altında hem de üzerinde anlamlı korelasyon mevcuttu (p < 0.05). Leptin ve endotelin-1 seviyeleri ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Postmenopozal hastalarda leptin düzeyleri, özellikle 60 yaş altında VKİ ile korele bir şekilde artış göstermektedir. E₂'den bağımsız olarak tek başına artan leptin düzeylerinin endometrium kalınlığına herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca endotelin-1 düzeylerinin VKİ ve leptine bağlı herhangi bir farklılık göstermediği ve dolayısıyla tek başına endometrial kalınlık üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Postmenopoz, VKİ, leptin, endotelin-1, endometrial kalınlık.

THE DIFFERENCE BETWEEN LEPTIN LEVELS ACCORDING TO BODY MASS INDEX IN POSTMENOPAUSAL WOMEN AND THE EFFECTS OF LEPTIN AND ENDOTHELIN ON ENDOMETRIAL THICKNESS

ABSTRACT

Aim : The aim of this study was to determine the association between blood leptin levels according to body mass index (BMI) in postmenopausal women and to investigate the effects of leptin and endothelin on endometrial thickness.

Materials and Methods: Eighty postmenopausal women were included in this prospective study. As we aimed to compare the parameters between the two groups according to BMI, the women were respectively divided into two groups; 40 of them had BMI equal or less than 25 ($BMI \leq 25$) and others above 25 ($BMI > 25$). Blood samples were obtained after 8-10 hours fasting period in the morning for triglyceride, cholesterol, FSH, LH, E_2 , leptin and endothelin-1 and endometrial thickness were measured by transvaginal ultrasonography. Findings were statistically analyzed.

Results : Blood triglyceride, cholesterol and leptin levels were significantly higher in patients with $BMI > 25$ ($p < 0.05$). There was no difference in blood FSH, LH, endothelin-1 levels and endometrial thickness between both groups ($p > 0.05$). According to BMI, the blood endothelin-1 and leptin levels showed no correlation ($p > 0.05$). Although blood endothelin-1 levels were significantly lower in hypertensive women with $BMI > 25$ ($p < 0.05$), blood leptin levels were comparable between groups ($p > 0.05$). When the patients were divided into two groups according to age (≤ 60 and > 60) and the correlation between BMI and leptin levels were analyzed, it was found that there was a positive correlation in patients younger than 60 years ($p < 0.05$). In those groups, the correlation between BMI and endometrial thickness was also statistically significant in all patients whether they were younger or older than 60 years of age ($p < 0.05$). The correlation between blood leptin and endothelin-1 levels and endometrial thickness was not significant ($p > 0.05$).

Conclusion : There is a positive correlation between blood leptin levels and BMI in postmenopausal women younger than 60 years of age. Independent from blood E_2 levels, solely increased leptin levels do not affect endometrial thickness. Besides, blood endothelin-1 levels were not affected by BMI and leptin levels, and so have no effect on endometrial thickness.

Key words : Postmenopause, BMI, Leptin, Endothelin-1, Endometrial thickness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz; kadın hayatının reproduktif döneminden sonra ovulasyonun azalarak durduğu, adetlerin de kalıcı olarak kesildiği ve yaşamın sonuna kadar devam eden, fizyolojik ya da cerrahi olarak başlayabilen bir süreçtir. Kadın hayatında bu sürecin başlaması pek çok problemi de yanında getirmektedir. Malignitelerde görülen artış da bu problemlerin bir kısmını teşkil etmektedir. Menopozdan sonra östrojenin azalması bir takım semptomların ortaya çıkmasına ve hastalık risklerinin değişmesine yol açar.

Postmenopozal endometrial kalınlığı etkileyen ve aynı zamanda endometrial kanser risk faktörleri başlığı altında da sayabileceğimiz obezite ve dolayısıyla hiperöstrojenik ortam ve hipertansiyon (HT) gibi birtakım faktörler postmenopozal dönemde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Menopozda azalan seks steroid hormonlarına bağlı bu doğal sonuçların yine menopozda artan endometrial patolojiler üzerine hangi mekanizma ile etkili olduğu konusunda henüz kesin bilgi bulunmamaktadır. Geniş kabul gören görüş obezitedeki hiperöstrojenik ortamın endometriumu stimüle etmesidir.

Postmenopozal dönemde vücuttaki yağ dağılımı santral obeziteye dönüşme eğiliminde değişir. Vücut ağırlığı ve yağ kütlesi menopozla birlikte artma eğilimindedir. Ağırlık ve mortalite arasında iyi bilinen kesin bir ilişki mevcuttur. Bütün dünyada hızla prevalansı yükselmekte olan obezite yaygın görülen DM, HT, kardiovasküler sistem hastalıkları ve kanserin neden olduğu artmış morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda vücut kütle indeksinde (VKİ) artış olmakta ve bu da artmış östrojen ile sonuçlanabilmektedir. Kalın endometrium prevalansı postmenopozal dönemde önemli bir problem olup endometrium kalınlığı VKİ ile koreledir. Östrojen yüksekliği endometrium kanser etyolojisinde halen güncelliğini koruyan bir risk faktörüdür.

Leptin; metabolizma ve vücut ağırlığı regülasyonunda anahtar role sahip, 1994'te keşfinden bu yana pekçok sistem üzerindeki etkileri yoğun olarak çalışılmakta olan bir hormondur. Leptinin postmenopozal dönemde VKİ'ne ve yaşlanmaya bağlı arttığı yada azaldığı yönünde farklı literatür bilgileri mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızdaki amaçlardan biri, postmenopozal dönemde VKİ ve yaşa göre leptin düzeylerinde meydana gelen farklılıkların araştırılması olmuştur.

Literatüre bakıldığında leptinin postmenopozal hastalarda endometrium kalınlığı üzerine direkt etkileri konusunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Östrojenin leptin üzerine etkilerinin gösterildiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte leptinin östrojen salınımı üzerine ne gibi etkilerinin olduğu halen net bilinmemektedir. Endotelin-1 (ET-1) de endotel hücrelerden üretilen, potent vazokonstriktör etkileri olan bir peptiddir. ET-1'in mitojenik ve hücre proliferasyonunu artırıcı etkisinin olduğu bilinmektedir. Hem leptin reseptörlerinin endometrial dokuda gösterilmiş olması hem de ET-1'in endometrial dokularda üretiliyor olmasından dolayı bu iki maddenin endometrial patolojilerin oluşumundaki etkisi araştırmaya açıktır.

Değişik hastalıklarda ve sistemlerde, hem ET-1'i hem de leptini ayrı olarak değerlendiren pek çok çalışma bulunmakla birlikte literatürde bunların postmenopozal endometrium kalınlığı üzerine etkilerini ve korelasyonlarını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. ET-1'in adipositler üzerine leptin üretilmesi yönünde stimülatör etkilerinin olduğu, leptinin de insan umbilikal ven endotel hücrelerinden ET-1 üretilmesi üzerine stimülatör etkilerinin olduğu invitro modellerde gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da progesteronun endometriumda leptin reseptörlerini suprese ettiğine yönelik bulgular mevcuttur. Postmenopozal dönemde endometrium kalınlığındaki bu artış, ovuluar siklusların ortadan kalmasına bağlı olarak progesteronun azalması nedeniyle, progesteronun leptin uzun reseptör (OB-R_L) mRNA ekspresyonunu suprese edici etkisinin ortadan kalkması sonucunda gelişebilir. Bu çalışmalardan yola çıkarak planladığımız çalışmamızda ikincil amaç olarak postmenopozal hastalarda leptin düzeyleri ile endometrial kalınlık arası ilişkinin karşılaştırılması ve endometrial kanser patogenezinde rollerinin olabileceği düşüncesiyle postmenopozal hastalardaki leptin ve endotelinin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KLİMAKTERİUM VE MENOPOZ

Klimakterium; kadın yaşamının reproduktif dönemi ile yaşlılık dönemi arasında yer alan overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. Klimakterik dönem premenopoz, menopoz ve postmenopozal dönemi içerir. Bu dönem; adet düzensizlikleri, menopoza bağlı sistemik değişimler, ilerleyici doku atrofileri ve yaşlanma ile birlikte seyreder (1).

Premenopoz; semptomların ilk görüldüğü klimakterium başlangıcından menopoza kadar geçen süredir. Bu dönem sıklıkla menstrüel siklus uzunluğunda değişmelerle başlar. Bu dönemde follikül stimüle edici hormon (FSH) artar, 60 gün ve daha uzun süren amenoreik dönemler görülür. Ağırıklı semptom adet düzensizlikleri ve ateş basmasıdır (1-4).

Perimenopoz; menopozdan hemen önceki dönemden başlayan ve menopozdan bir yıl sonrasına kadar devam eden dönemdir (1). Bu nedenle perimenopozal dönem, menopozal geçiş dönemini ve postmenopozal dönemin ilk 12 ayını içerir (2,3,5-7).

Menopoz; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) tarafından menstrüel periyotların kalıcı olarak kesilmesi şeklinde tanımlanır (2). Menopoz; ovarian aktivite kaybını takiben menstruasyonun tamamen kesildiği noktadır. Başka bir deyişle menopoz, klimakterium içerisinde bir nokta olarak kabul edilen ve üzerinden ortalama bir yıl geçtikten sonra tanı konulabilen en son adet kanamasının özel ismidir. Dünyada bu yaş ortalama 51, Türkiye’de ise 48-49 yıl civarındadır. Görülme yaşının ırksal ve çevresel faktörler ile değişmediği kabul

edilmektedir. Cerrahi menopoz, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı fonksiyon kayıpları, erken menopoz gibi tipleri mevcuttur (1).

Postmenopoz; son menstrüel siklus ile başlar ancak 12 ay süren amenore sonrası tanısı konur (2,3,5-7). Menopozun biyolojik temelini bakılacak olursa, düzenli menstruasyonların görüldüğü reproduktif dönemden, perimenopoz ve menopozal döneme geçişi etkileyen primer faktör, rezidüel primordiyal follikül havuzunun boyutudur. Son menstruasyon sırasında geriye çok az follikül kalmıştır (4,8,9).

2.1.1. Menopoz Sonrası Endokrinolojik Durum

Kadınlar kırklı yaşlarına ulaştıklarında anovulatuvar sikluslar sıklaşır ve menstrüel siklus uzunlukları artar. Bu değişiklikler menopozdan 2-8 yıl önce başlar. Siklus uzunluğunun majör belirleyicisi folliküler fazın uzunluğudur. Menopoz öncesi menstrüel sikluslarda görülen değişiklikler; yükselen FSH düzeyleri, düşen inhibin düzeyleri, normal lüteinize edici hormon (LH) düzeyleri ve hafifçe yükselmiş estradiol (E₂) seviyeleri ile karakterizedir (10-13). Menopoz sonrası FSH 10-20 kat, LH ise 3 kat artış gösterir. İlerleyen yıllarda FSH ve LH değerleri daha düşük seviyelere iner. FSH seviyeleri LH seviyelerinden yüksektir çünkü LH'nin yarı ömrü daha kısadır. FSH yüksekliğinde düşen inhibin düzeyleri de etkilidir (8).

Menopozdan kısa süre sonra overler primer olarak testosteron (T) ve androstenodion (A) üretmeye başlarlar. Postmenopozal A'un çoğu adrenallerden, küçük bir kısmı ise overlerden salgılanır. Yaşlanma ile birlikte adrenallerden üretilen dihidroksiepiandrostenodion (DHEA) ve dihidroksiepiandrostenodion-sülfat (DHEA-S) sırasıyla %70- %74 oranlarında azalır (8).

T üretimi menopoz sonrasında yaklaşık % 25 oranında azalır. Çoğu kadında overler postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre daha fazla T üretir. Folliküller ve dolayısıyla östrojenin kaybolması ile birlikte gonadotropinler kalan over dokusunu T üretmek üzere stimüle ederler. Menopoz sonrası üretilen T'un total miktarı primer kaynak olan A'un periferik dönüşümünün azalması nedeniyle düşer. A, menopoz öncesine göre %62 oranında azalır. Geç postmenopozal yıllarda artık dolaşan androjenlerin neredeyse tamamı adrenal kaynaklıdır (8).

Menopoz sonrası dolaşan E_2 seviyesi yaklaşık 10-20 pg/ml'dir ki bu estronun (E_1) periferik dönüşümünden sağlanır. E_1 da A'un periferik dönüşümünden elde edilmektedir. Postmenopozal kadınlarda dolaşan E_1 seviyesi E_2 'den daha fazla olup yaklaşık 30-70 pg/ml'dir. Menopoz sonrası androjen/östrojen oranı androjen lehine değişir. İlerleyen yıllarda DHEA ve DHEA-S azalmasına rağmen A, T ve E_2 seviyeleri sabit kalır (8,14).

Menopozda overlerden östrojen üretimi olmaz. Östrojen, A ve T'un extraglandüler dönüşümünden elde edilir. Kadınlarda postmenopozal dönemde östrojen seviyesi, birtakım faktörler tarafından etkilenen ekstraplandüler üretim derecesine göre değişir. A'un östrojene dönüşüm yüzdesi vücut ağırlığı ile koreledir. Artan vücut ağırlığı ile artmış östrojen üretimi yağ dokusunun androjenleri aromatize etme yeteneğine bağlıdır. Periferik aromatisasyon ve seks hormon bağlayıcı globulinin (SHBG) azalmış olması obezite ve endometrium kanserinin iyi bilinen ilişkisini açıklar. Vücut ağırlığı bu nedenle dolaşan E_1 ve E_2 seviyeleri ile pozitif korelasyona sahiptir (8).

Klimakterik dönemde meydana gelen bu endokrin değişikliklerin sonucu olarak menopozda görülen semptomlar karşımıza çıkmaktadır (15).

2.2.LEPTİN

2.2.1.Ob/ob Farelerin Tarihçesi ve Özellikleri

İnsan obezitesi ve tedavisinde ilk kullanılan modeller olan ob/ob fareler 1950'de keşfedilmiştir (16). Ob/ob fareler resesif kalıtmı genetik obeziteye sahiptirler. Bu genetik yapıdaki fareler, erişkinlikte sterildir ve %50 oranında yağ fazlasına sahiptirler. Db/db fareler daha sonra keşfedilmiştir. Bunlar da benzer olarak obezdirlir ancak farkları aynı zamanda hiperglisemik olmalarıdır (17).

Ob/ob farelerin adipoz dokudan kana salınan bir maddeyi yapamadıkları ancak beyinlerinin bu maddeye cevap verdiği ve bu maddenin dışarıdan verilmesiyle yemenin azaldığı, db/db farelerin yağ dokularında bu maddeyi yapabildikleri fakat beyinlerinin bu maddeye cevap vermediği keşfedilmiştir. Sonuç olarak ob/ob fareler obezdirlir çünkü leptin üretmezler, db fareler de obezdirlir, çünkü leptine yanıt veremezler ve db farelerde leptin seviyeleri oldukça yüksektir (18).

2.2.2. Leptin Geni ve Reseptörlerinin Keşfi

Ob/ob farelerin metabolizma ve fizyolojileri üzerine pek çok araştırma yapılmış olsa da genetik defekt çok sonra belirlenmiştir. 1994'te 8 yıllık bir araştırmanın sonunda ob/ob farelere neden olan genetik defekt, Zhang ve grubu tarafından yayınlanmıştır (19). 1995'te yapılan çalışmalar ile ob gen ürünü olan leptin, açıkça gösterilmiştir (20,21). Ob/ob fareler ob gen mutasyonu nedeniyle leptin üretememektedirler. Kemirgenlerde obeziteye neden olan diğer genetik mutasyonlar da dahil olmak üzere hiçbir mutasyon tipi insan obezitesinin hiçbir formunu tam olarak açıklığa kavuşturamamıştır. Sonuç olarak insan obezitesinden birkaç genin birden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Leptin reseptörleri, Tartaglia ve ark. tarafından 1995'te klonlanmıştır (22). Leptin reseptörleri pek çok dokuda bulunmaktadır. Uzun form özellikle hipotalamusta (arkuat, lateral, ventromedial, dorsomedial nukleuslar) bulunur (23) ve bu reseptörler leptinin santral etkisinden sorumludur. Uzun form başka dokularda pek bulunmazken, kısa formlar daha fazla eksprese olmaktadır. Bazı reseptör formları da leptinin kanda taşınması ve kan beyin bariyerini geçmesinden sorumludur (22,23).

Koroid pleksusta kısa form leptin reseptörlerinin yüksek seviyelerde bulunması kısa formun leptinin dolaşımından BOS'a difüze olmasında bir rolünün olduğunu gösterir. Bununla birlikte leptin için ayrı bir transport mekanizması olduğu da belirlenmiştir (8).

Leptin reseptörleri vücutta oldukça yaygındır. Bu reseptörler; hipotalamus (24-26), pankreas, over ve testis (27,28), cumulus ooforusun granüler tabaka hücreleri (29), uterus (29), böbrek (26), kalp (25), akciğer (26), karaciğer (25), adrenal bez, hematopoetik kök hücreler ve iskelet kaslarında (25) bulunur.

Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Kısa form (OB-R_S) ve uzun form (OB-R_L) olmak üzere iki major formu vardır. Reseptörün ekstrasellüler kısmı 816 aminoasitten (aa) oluşur ve çok büyüktür. Kısa formun intrasellüler kısmı 34 aa'ten, uzun formu ise 303 aa'ten oluşmaktadır. Kısa formun pek çok varyasyonları bulunmaktadır. Sinyal reseptörü olan form uzun formdur (8). Uzun formların ait olduğu klas -I sitokin reseptör ailesi; bağlandıktan sonra reseptörü fosforile eden proteinler ve fosforilasyondan sonra aktive olan STAT (Signal transducers and activators of transcription factors) proteinleri yoluyla etkisini gösterir (8).

Leptinin helikal bir yapısı vardır ve bu leptin reseptörünün, sitokin reseptörünün helikal yapı ve fonksiyonuna benzer olması gerektiğini düşündürmüştür. Bu düşünce; leptin reseptörünün, klas I sitokin ailesi üyelerinin (IL-6, G-CSF, LIF) gp130 sinyal transdüksiyon koluna benzer olmasının anlaşılması ile konfirme edilmiştir (22,30). Leptin reseptörleri homodimerler oluşturur (31). Ligand reseptör bağlanması ve reseptör agregasyonunu takiben fosforilasyon olayları, Janus kinazların (JAK) aktivasyonu ile sonuçlanır. JAK; spesifik reseptör tirozin rezidülerini fosforlar bu da STAT ailesi için bağlanma bölgeleri sağlar. Bu transkripsiyon faktörlerinin JAK tarafından fosforillenmesi onların dimerizasyonunu, regülatör olaylar için nukleusa translokasyonlarını sağlar ve gen transkripsiyonu stimüle olur. JAK-STAT yoluyla oluşan leptin sinyalleri uzun leptin reseptör izoformu (OB-R_L) ile ilişkilidir (8).

Uzun reseptör formu STAT proteinleri yoluyla çalışır fakat STAT proteinleri için spesifik gen problemlerinde obezite olmaz bu da obezitede farklı yolların varlığını gösterir. Db geni leptin reseptörünü kodlar. Db mutasyonu uzun formu kısa forma dönüştürür. Fa/fa mutasyonu da sadece beyinde leptine cevap veren bir başka tip reseptör mutasyonudur (8).

Klas-I sitokin reseptör ailesi üyeleri tarafından gerçekleştirilen sinyal transdüksiyonu JAK-STAT sistemi ile sınırlı değildir. Bu reseptörlerden bazıları mitojen activated protein kinaz (MAPK) ya da fosfotidil inozitol 3 (PI-3) kinaz yollarına bağlanırlar (32).

2.2.3. İnsanlarda Lep Geni

Leptin kelimesi Yunancada zayıf anlamına gelen 'leptos' kelimesinden türemiştir. Leptin adipoz dokudan salgılanan 167 aa'ten oluşan, kanda bir protein ailesine bağlı olarak dolaşan, MSS'de yeme davranışı ve enerji balansını regüle eden nöronlar üzerinde etkileri olan bir peptiddir. İştah merkezinin hipotalamik lokalizasyonu 1940'larda ventromedial nukleustaki bilateral lezyonların ratlarda deneysel obeziteye yol açtığının gösterilmesiyle saptanmıştır. 1950'lerde ratlarda yapılan çalışmalarda, adipoz dokuda hipotalamus ile interaksiyon halinde olan ve vücut ağırlığını regüle eden bir hormonun varlığı gösterilmiştir. Fakat 1994'e kadar farelerde obeziteden sorumlu

gen olan ob geni tanımlanamamıştır. İnsanlarda bu gen Lep geni olarak bilinir ve 7q31.3 nolu kromozom bölgesinde lokalizedir (8).

Ventromedial nukleusların iştah merkezi ve açlık enformasyonu arasında integrasyon sağlayan bir merkez olduğuna ve bu nukleusların destrüksiyonunun, hiperfajiye yol açan, tokluk sinyallerinin kaybolması ile sonuçlandığına inanılır. Bununla birlikte fazla yeme ve obezite ventromedial nukleusun harabiyetinden çok yakınındaki ventral noradrenerjik bandların destrüksiyonu sonucu meydana gelir. Hipotalamik noradrenerjik terminaller arkabeyin hücre gövdelerinden yükselen uzun fiberlerden oluşmaktadır. Ani başlangıçlı hiperfaji; tümörler, travma, inflamatuvar prosesler ve anevrizmalar gibi hipotalamik bir lezyona bağlı olabilir (8).

Merkezi sinir sistemindeki (MSS) merkezlere ulaşan sinyaller periferel dokulardan kaynaklanır. Opiatlar, substance P ve kolesistokinin; tat ve beslenmeye başlama sinyallerini oluştururken mide ve barsaktan salınan peptidler tokluk sinyalleri olarak görev yaparlar. Kortikotropin releasing hormon (CRH), nörotensin ve tirotropin releasing hormonun (TRH) proteolizi sonucu oluşan bir peptid olan cycloHisPro iştahı inhibe eden nöropeptidlerdir. Son zamanlarda tüm dikkatler leptin ve ob geni üzerine odaklanmış olsa da besin alımı ve enerji sarfının kontrolü oldukça komplekstir, hiçbir ajan ya da sistem izole olarak çalışmamaktadır (8).

2.2.4. Fizyolojik Feedback Mekanizması

Enerji sarfı; bazal metabolizma hızı, diyet ve ortam ısısı ile indüklenen ısı üretimi ve fiziksel aktivite için gerekli enerjiden oluşur. Kemirgenin lateral ventrikülünde yerleşmiş olan leptin farelerde iştah ve besin alımını azaltarak ve aktivite ve ısı üretimini artırarak kilo kaybını sağlar. Bu da hipotalamik bir peptid olan nöropeptid Y'nin (NPY) ekspresyon ve sekresyonunun azalması ile ilişkilidir. NPY; 36 aa'ten oluşan, kemirgenin beynine enjekte edildiğinde yemenin potent bir stimülatörü olarak fonksiyon gören bir polipeptiddir. NPY; besin alımını stimüle eder, ısı üretimini azaltır, insülin ve kortizol sekresyonunu artırır (8).

Açlık ve egzersiz leptin sekresyonunu azaltır ve arkuat nukleustan NPY gen ekspresyonunu artırır. Nöronal projeksiyonlardan paraventriküler nukleuslara NPY salınır. NPY'ye cevap veren nöronlar arkuat nukleustan kaynaklanır ve paraventriküler

ve dorsomedial nukleuslara projekte olur. Arkuat nukleus, medial bazal hipotalamusta kan beyin bariyeri olmadığı için kan beyin bariyerinin dışında yerleşiktir ve dolaşımdaki leptin bu bölgeye ulaşabilir. NPY nöronları; sempatik sinir aktivitesini inhibe ederek yemeyi stimüle, ısı üretimini inhibe eder. Leptini olmayan ob/ob farelerde hipotalamusta NPY seviyeleri yüksektir, leptin tedavisi NPY'yi azaltır (8).

NPY'nin leptin tarafından inhibe edilmesi iştahın azalması, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve enerji sarfı ile sonuçlanır. Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri; iştah regüle eden nöropeptid melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve kompetitif antagonisti agouti ilişkili protein ve proopiomelanokortindir (POMC). Melanokortin gen reseptöründeki mutasyonlar familial insan obezitesinde tek gene bağlanan en yaygın nedendir. Melanokortin reseptöründeki defekt NPY salınımında artışa yol açarak obeziteye neden olur. POMC geninde bir mutasyon meydana geldiğinde MSH ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri azalır, bu da obezite ve adrenal yetmezlik ile sonuçlanır (8).

İnsanda lep geni olarak bilinen ob geni akut olarak regüle edilmez. Beslenme, leptin seviyelerini yavaşça, insülin seviyeleri ile korele biçimde artırır. İnsülin beyinde, leptine benzer bir şekilde NPY üzerine etki ile negatif feed back etki sağlar. DM'de hiperfaji insülinin bu işlevinde bir eksikliği yansıtır. Bu da insülin ile sağlanan NPY inhibisyonunun leptin sinyalizasyon sistemi yoluyla olduğunu gösterir (8).

Kemirgenlerde insülin, ob gen ekspresyonunu artırır fakat zıt olarak insanlarda böyle değildir. İnsanlarda yemeklerden sonra leptin artışı olmaz, insülinin akut verilmesi de leptin seviyelerinin artışını stimüle etmez. Aşırı yemeye benzer bir mekanizma ile kronik insülin stimülasyonu yapıldığında insanlarda ob gen ekspresyonunda bir artış meydana gelir. Sadece bir çalışmada ve sadece kadınlarda oluşturulan hiperinsülinemi sonrasında leptin seviyelerinde akut yükselme oluşmuştur. Bu sonuç; insülinin ob gen ekspresyonunda ve leptin sekresyonunda etkili olan regülatör mekanizmalarda bir rol üstlendiğini gösterir (8).

2.2.5. Leptinin Sekresyonu ve Kanda Dolaşımı

Plasma leptini; vücut yağı, cinsiyet ve insülinemi ile düzenlenen diurnal ve ultradien bir ritme sahiptir. Leptin pulsatil olarak salınır ve noktürnal yükselme gösterir

(33-35). Leptin; 24 saatlik siklusu sırasında geceleri en yüksek sabahları ise en düşük seviyelerdedir (34,36). Leptinin gece yükselmesi muhtemelen besin alımının zamanı ve gün boyunca biriken insüline bağlıdır (36). 24 saatlik siklusa ek olarak bu hormonun normal ovulatar kadınlardaki sekresyonu aylık siklus paternine de sahiptir. Leptin seviyeleri mid- sekretuar fazda progesteron sekresyon artışı ile aynı anda pik yapar (36). Adiposite ve cinsiyet, plazma leptin konsantrasyon ve sekresyon paternini etkileyen major determinantlardır ancak seksüel dimorfizmin etkisi net bilinmemektedir (37).

Kadınlarda 24 saatlik leptin profili daha yüksektir, diurnal ritmi erkeklere göre daha düşüktür ve bu etkiler yağ kütesinden bağımsızdır (37). Diurnal leptin ritmi endojen sirkadien saate bağlı görünmemektedir. Kortizoldeki değişime bağlı olarak gündüz gece dönüşümü hızlı bir faz şifti göstermektedir. Yemek zamanı ve insülin major bir role sahiptir (38). Diurnal değişimler gösteren başka hormonlar da NPY, kortikosteroidler, katekolaminler, plazma leptin seviyesini etkileyebilir, aynı zamanda diurnal ritmi düzenleyebilir (37). Leptin yine plazma leptin paternini düzenleme etkisi ihtimali bulunan bir ya da daha fazla bağlayıcı proteine bağlıdır (39). Obezite; muhtemelen oluşan leptin rezistansına bağlı olarak bu ritmi düşürür. Bu bulgular, leptinin enerji homeostazi ve reproduksiyon üzerine önemli fizyolojik ve patofizyolojik rolünün olduğunu gösterir. Ritmik patern de metabolik sinyallerin ulaşması ve reproduktif aksın düzenlenmesi için önemlidir (37).

İnsanlarda leptinin büyük bir çoğunluğu, hedef dokularda ligand biyoaktivitesini ve biyoyararlanımını düzenleyen en az iki serum makro molekülüne bağlı olarak dolaşır (40). Adipoz doku depoları nispeten az olanlarda leptinin çoğu bağlı formdadır. Serum serbest leptin seviyeleri obezlerde zayıflardan daha yüksektir. Bağlı leptin ve leptin reseptör seviyeleri ise benzerdir (39,40). Serbest leptinin çevrimi proteolitik olaylar ve artmış klirens nedeniyle daha hızlıdır. Açlık esnasında serbest leptin oranları azalır ve bu etki zayıf olanlarda obezlere göre daha belirgindir. Bağlı leptinde ise her iki grupta da hiçbir değişiklik olmaz (39). Serbest-total leptin oranı sabit değildir. Dolaşan bağlayıcı proteinler ve serbest leptin arasında dinamik bir denge vardır. Bu denge metabolik/nütrisyonel durumdan etkilenmektedir. Adipoz dokudan bağlı leptin salınımının, dolaşımdaki bağlı leptin-serbest leptin regülasyonunda önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (41).

Bağlayıcı proteinlerin ligand transport ve uptake'indeki önemi sitokin ailesinin diğer üyelerinde gösterilmiştir. Bazı sitokinler ve hematopoetik büyüme faktörlerinin bağlayıcı proteinler ile ilişkisi ligand aktivitesini biokimyasal modifikasyonlar ile potansiyelize eder (42). Bu fenomen leptin rezistansında artan serbest leptin için açıklama getirebilir. Leptin etkilerini; santral hipotalamik feedback mekanizmalara ek olarak, periferel leptinin pankreatik beta hücre fonksiyonları, karaciğer ve kas hücreleri gibi farklı subsistemlerdeki feedback etkileri ile de sağlar (43,44). Fizyolojik leptin etkileri; leptinin pek çok dokudan salınan spesifik leptin reseptörleri ile etkileşmesi yoluyla sağlanır (45). Bağlı leptin dinlenme esnasındaki enerji durumunu serbest leptin ise vücut yağ kütlelerini yansıtır (46). Bağlı leptinin nerede ve nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Adipositler sadece leptin değil aynı zamanda leptin reseptör izoformlarını da üretmektedir. Bağlı leptin yağ dokusundan direkt olarak üretilip salınıyor, ya da yağ dokusunun dışında dolaşım ve diğer dokularda serbest leptin ve leptin reseptörlerinden oluşuyor olabilir. Hem serbest leptin hem de bağlı leptin preadipositlerden üretilmektedir ve hücrenin diferansiyasyonuna paralel olarak bu üretim artmaktadır. Subkutan adipoz dokudan serbest leptin, bağlı leptin ve leptin reseptör salınımı obezlerde zayıflara oranla artmıştır (41).

2.2.6. Leptin Sekresyonunu Regüle Eden Faktörler

Leptin sekresyonunu regüle eden en önemli faktör, vücut ağırlığıdır. Serum leptin seviyeleri ile adipoz dokunun total kütlesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (47,48). Bununla birlikte her bir vücut kütle indeksi (VKİ) değeri için serum leptin seviyelerinde dalgalanmaların olması, leptin sekresyonunu adipoz doku haricinde regüle eden başka faktörlerin de olduğunu gösterir. Puberte yaşı ve ırk leptin seviyelerini etkilemez (36,48,49).

Leptin seviyeleri genel olarak nütrisyonel ve hormonal faktörlerden etkilenir. 24 saatlik açlık leptin seviyelerini %30 oranında azaltırken, aşırı besin alımı leptin seviyelerini 12 saatte %50 oranında artırır. Leptin seviyeleri, diet yağdan zengin olduğunda daha fazla artar (48).

Leptin sekresyonu çeşitli hormonal faktörlerden de etkilenir. Glukokortikoidler leptin sekresyonunu in vitro ve in vivo artırır. Diğer taraftan katekolaminler leptin

seviyelerini düşürür. İnsülinin leptin sekresyonuna etkisi ile ilgili çok çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kısa dönem hiperinsülineminin leptin sekresyonuna etkisi yok iken uzun dönem hiperinsülinemi ya da insülin rezistansı leptin seviyelerini artırır. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemisi olanlarda leptin seviyelerinin yüksekliği yüksek VKİ'ne bağlıdır (48).

Östrojenin de leptin salınımı üzerine etkileri vardır. Adipoz dokuda östrojen reseptörlerinin bulunması bu düşünceyi destekler. Farelerde oofektomi sonrası mRNA ob gen ekspresyonunun ve serum leptin seviyelerinin azalması, menopozal kadınlarda daha düşük leptin seviyelerinin bulunması bunu destekler (48). Diğer taraftan bunu desteklemeyen veriler de mevcuttur. Menopozda leptin seviyelerindeki düşüşün anlamlı düzeyde olmaması, postmenopozal hastalara HRT verilmesinin leptin seviyelerini değiştirmemesi, reproduktif yaştaki kadınlara OK verilmesinin serum leptin seviyeleri üzerine etkisinin olmaması bu duruma örnek gösterilebilir (49).

Androjenler, leptin sekresyonunu azaltırlar. Bu nedenle erkeklerde leptin seviyeleri kadınlardan daha düşüktür. Gonadotropinlerin ise leptin sekresyonu üzerine etkisi yoktur (48).

2.2.7. Leptin Klirensi

Plazma leptin konsantrasyonları primer olarak; azalmış klirensden çok artmış üretime bağlı yağ doku arttıkça artar. Kemirgen ve insanlarda böbrekler leptin klirensi için önemlidir. Total nefrektomi yapılan ratlarda klirens belirgin olarak azalmaktadır. İnsanlarda da KBY plazma leptin konsantrasyonlarını yükseltir. Leptin reseptör mRNA'sı böbreklerde yüksek miktarda eksprese edilir. Bu da doku tarafından leptinin uptake'i ve katabolizması için reseptör aracılı transportun gerekli olduğunu gösterir. Leptin reseptör mRNA'sı akciğerlerde de yüksek oranlarda, splanknik yatakta ve iskelet kaslarında daha az oranlarda eksprese edilir. Non renal organların leptin klirensindeki önemi bilinmemektedir. Fare ve insanlarda yapılan çalışmalarda idrarda çok küçük miktarda ya da hiç intakt leptin tespit edilememiştir. Bu da renal leptin klirensinin basit bir üriner ekskresyon ile değil renal parankim tarafından aktif degradasyon yolu ile olduğunu gösterir (50).

2.2.8. Leptin Rezistansı

Leptin genindeki mutasyonlar nedeniyle leptin eksikliği bulunan ob/ob farelere leptin verilmesinin ardından elde edilen dramatik sonuçlar, insan obezitesinden de leptin eksikliğini sorumlu olabileceğini ve eksojen leptin tedavisi ile bunun düzeltilebileceği görüşünü gündeme getirmiştir. Fakat obez insanların sadece küçük bir yüzdesinde leptin eksikliği bulunmaktadır. Çoğu obez hastada leptin kodlayan gen normal olmakla birlikte dolaşımdaki leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu da obezitenin leptin rezistan bir durum olabileceğini gösterir. Tip-II diabetteki insülin rezistansına benzer şekilde leptin insensitivitesi ve leptin rezistansından bahsedilebilir (51). Bu rezistans; reseptör düzeyinde, leptinin taşınması sürecinde yada reseptöre bağlanmadan sonraki aşamalarda herhangi bir seviyede oluşabilmektedir (41,51,52).

İnsan obezitesi, leptin gen mutasyonu ve leptin sekresyon azlığı ile açıklanamaz. Tersine insanlarda leptin mRNA ekspresyonu ve serum leptin seviyeleri zayıflara göre obezlerde daha yüksek bulunur, bu da vücut yağ oranı ile yakından ilişkilidir. Leptin yokluğu (leptin gen mutasyonu) ve leptinin inefektif olması (leptin reseptör gen mutasyonu) hipotalamusta NPY seviyelerinde artışla sonuçlanır. Bu artış insülin ve glukokortikoidlerde hipersekresyona neden olur, bu da leptinin hipersekresyonuna neden olur. Üretilen leptin de efektif değilse NPY sekresyonunu azaltamaz (48).

Anormal leptin bağlanması ya da katabolizmasının insan obezitesinin altında yatan mekanizma olmadığı düşünülmektedir çünkü zayıf ve obez insanlardaki leptin yarılanma ömürleri ve biyolojik aktiviteleri açısından bir fark gösterilememiştir (52).

2.2.9. Leptinin Kadın Üreme Endokrinolojisindeki Yeri

İlk kez 1996'da leptinin memelilerin reproduktif fonksiyonlarında rolü olduğu iddia edilmiştir. Bu sonuca ob/ob farelerde (mutasyona uğramış leptin geni ve hormon yetersizliği bulunan fareler) yapılan bir çalışma sonucunda varılmıştır. Bu çalışmada obez ve infertil erkek ve dişi ob/ob fareler kullanılmıştır. Bu farelerde yemenin kısıtlanması ve kilo kaybı fertilitenin geri dönmesini sağlamamıştır. Fertilitate rekombinant leptin verilmesi ile geri dönmüştür. Dişi farelerin fertilitesi alternatif bazı metodlarla da (örn. normal kontrollere overin transplantasyonu ve Gn tedavisi ile) geri dönebilmektedir. Bu bulgular leptinin, overler üzerine değil hipotalamo-hipofizer aks

üzerine etkileri olduğunu destekler (53) Hem dişi hem de erkek ob/ob farelerde rekombinant leptin tedavisi ile Gn seviyelerinde yükselme olması ve fertilitenin geri dönmesi bu bakış açısını kuvvetlendirir (48) Dişi farelere leptin verilmesi sonucu over ve uterus ağırlıkları artmış ve bu histolojik olarak da gösterilmiştir. Erkek farelere leptin verilmesi sonucu olarak da testis ve seminifer tübüllerin ağırlıkları, seminifer tübül epitelyal hücre kalınlığı ve sperm sayıları artmıştır (48,53).

Leptinin puberte öncesi farelere verilmesi sonucu reproduktif fonksiyonlar başlamıştır ve bunu reproduktif sistemlerinin 9 gün daha erken maturasyonu izlemiştir. Bu sonuç; leptinin, matür farelerin reproduktif sisteminin normal fonksiyon görmesindeki rolüne ek olarak, pubertenin başlangıç proseslerini de ateşlediğini göstermektedir (48). Bir kız çocuğunun, menarşın başlaması için kritik bir vücut ağırlığına ulaşması gerekir (8,54,55). Ağırlıktan daha önemli olan da vücut kompozisyonu yani vücuttaki yağ oranının artmasıdır. Bu da beslenme ile yakından ilişkilidir. Hafif obez kızlarda (normal ağırlığının %20-30 fazlası) menarş, normal kilolu olanlardan daha erken başlar. Tersine anorektik ve yoğun egzersiz yapanlarda (düşük ağırlıklı ya da ağırlığa göre yağ yüzdesinin az olduğu) menarş gecikir ya da sekonder amenore olabilir. Morbid obez kızlarda (%30 fazlası), diabetiklerde, normal ağırlıkta olup yoğun egzersiz yapanlarda da menarş gecikebilir. Santral mekanizmalar hipotalamo-hipofizer-ovarian aksı matürasyonu başlatır. Bu da büyümeyi stimüle ederek vücut ağırlığı ve vücut yağ dağılımını kritik bir düzeye getirir. Bütün çalışmalarda puberte başlangıcı ile vücut yağ kütlesi ve vücut yağ dağılımı arasında bir ilişki bulunamamışsa da leptinin tanımlanması vücut yağı ve reproduktif fonksiyonlar arasındaki ilişkiye yeniden dikkat çekmiştir. Leptin seviyeleri çocukluktan pubertenin başlangıcına kadar artar. Leptinin ulaştığı eşik bir değer puberte başlangıcı için gerekli olduğu düşünülür. Bahsedilen bu ilişkiler; puberte sürecinde MSS ve vücut yağı arasında leptinin bir haberci olarak rol oynadığı bir etkileşimin varlığını gösterir (8,54).

Cheung ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; normalden daha az besin verilen ratlarda leptin verildiğinde geciken pubertenin başladığı görülmüştür (56). Bu konuda insanlarda yapılmış sadece birkaç çalışma mevcuttur. Clayton ve ark. pubertenin başlangıcından önce kız ve erkeklerde leptin konsantrasyonlarının benzer olduğunu ve pubertenin 2. evresinden sonra belirgin olarak arttığını bulmuşlardır. Erkeklerde leptin

konsantrasyonları geç puberteye kadar düşmüştür, kızlarda ise midpubertede stabil kalmış, geç pubertede ise belirgin olarak yükselmiştir. Bütün evrelerde leptin konsantrasyonları VKİ ile belirgin bir korelasyon göstermiştir. Bu bulgular insanda leptinin, puberteyi başlatmada bir sinyal olamayacağını ortaya koysa da insan pubertal gelişimini kolaylaştırdığını gösterir (57).

Matkovic ve ark.'nın kız çocuklarda yaptığı bir çalışmada serum leptin değerinde her 1 ng/ml'lik artışın menarş yaşını 1 ay ve vücut yağında her 1 kg'lık artışın menarş zamanını 13 gün aşağıya çektiği görülmüştür. Sonuç olarak leptin eşik konsantrasyona ulaştığında menarş gerçekleşmektedir (58).

Vücut ağırlığının gonadal fonksiyon ve fertilité üzerine etkisi 30 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Bununla birlikte kadın endokrinolojisinde metabolik durum ve reproduktif fonksiyonlar arasındaki bağlantı hala bir sırdır. İnsülin, aminoasitler ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) gibi birkaç faktörün daha reproduktif sistem ve metabolik durum arasında bir bağlantı oluşturduğu düşünülmektedir. Günümüzde bu rol leptine atfedilmiştir (48).

Leptinin insan reproduksiyonu ile pozitif korelasyonunu gösteren veriler mevcuttur (48,53). Bu hormonun reseptörleri overler ve testisler üzerinde saptanmıştır. Bu da leptinin reproduktif gland fonksiyonlarına doğrudan etkileri olduğunu gösterir (28). Leptin seviyelerinin erkeklerde kadınlardan, postmenopozallerde de premenopozallerden daha düşük olması, leptin üretiminin gonadal steroidler tarafından etkileniyor olabileceğini düşündürmektedir (59,60).

Yapılan bir çalışmada, normal menstrüel siklusa sahip kadınlarda günlük leptin seviyeleri takip edilmiş ve değerler siklusun evrelerine göre gruplandırıldığında leptin konsantrasyonlarının folliküler fazdan preovulatuvar döneme doğru belirgin olarak yükseldiği, luteal fazda da pik değerlere ulaştığı gösterilmiştir. Luteal fazda leptin konsantrasyonları folliküler fazdan belirgin olarak daha yüksektir. Bu çalışmada leptin ve progesteron konsantrasyonları arasında, özellikle de luteal faz sırasında belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır. Progesteronun adipositlerden leptin sekrete edilmesini stimüle ettiği düşünülmektedir (61). Yine Shimizu'nun yaptığı çalışmada da (60) luteal fazda leptin folliküler fazdan daha yüksek bulunmuştur.

Doğal menstrüel siklularda leptin seviyeleri geniş varyasyonlar gösterir. Shimizu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; leptin konsantrasyonları erken follüküler fazdan midfoliklüler faza kadar derece derece azalmış, daha sonra midsiklusa doğru derece derece erken follüküler fazdaki seviyelerine yükselmiştir. Leptinin follüküler fazın ilk yarısındaki azalma paternini açıklamak zordur. Bu evrede leptin ve östrojen değerleri arasında negatif korelasyona rağmen östrojenin leptini suprese etmekten çok stimüle etmesi muhtemeldir (60). Aynı çalışmada leptin ve östrojen arasında geç follüküler fazda belirgin bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu da östrojenin adipositlerden leptin üretimini stimüle ettiğini gösterir (55,60)

İnsan overlerinde leptin reseptörlerinin tespit edilmiş olması leptinin overde steroidogenezi etkiliyor olabileceğini gösterir. Zachow ve Magoffin; ratlarda leptinin, FSH ve IGF-I'in sinerjistik etkisi ile kültüre granüloza hücrelerinden E₂ üretimini sağladığını göstermişlerdir (62). Yine Spicer ve Francisco; sığırlarda leptinin, granüloza hücrelerinde hücre proliferasyonuna yol açmadan insülinle indüklenen steroidogeneze yol açtığını göstermişlerdir (63).

Leptin overden üretilmektedir ve overde parakrin bir faktör olarak rol oynaması muhtemeldir. Alternatif olarak leptin overde bu endokrin fonksiyonlar için adipoz dokudan üretilip overlere transfer ediliyor olabilir. Hangi şekilde olursa olsun leptinin ovarian fizyolojide bir rolü mevcuttur ve bu ileri çalışmalara açıktır.

İnvitro veriler leptinin hipotalamustan GnRH sekresyonunu ve ön hipofizden LH ve FSH salınımını NO vasıtasıyla stimüle ettiğini göstermiştir (64). Doğal siklusların follüküler fazında bazal leptin ve Gn konsantrasyonları arasında net bir ilişki gösterilememiştir (55). Ancak sağlıklı kadınların siklusları değerlendirildiğinde mid follüküler fazdan geç follüküler faza kadar geceleri leptin ve LH pulslarının senkron olduğu gösterildiği için leptinin gonadotropin sekresyonunda fizyolojik bir role sahip olabileceği ihtimali dışlanamaz (65).

Leptin ve izomorfik reseptörünün preovulatuvar insan ovaryan follükülünde bulunması, yine hormonun matür oositteki varlığı, leptinin, insan üremesine etkisini ovaryan seviyede gösterdiğini kanıtlar. Ancak leptinin insan ovumunun gelişimindeki rolü net bilinmemektedir (29).

Uterusta da leptin reseptörleri tanımlanmıştır. Postovulatuvar dönemde serum leptin seviyelerinin yükselmesi embriyo implantasyonunda leptinin muhtemel bir role sahip olabileceğini gösterir. Sonuç olarak leptinin embriyonunun prematür gelişiminde bir rolü bulunduğu düşünülmektedir (48).

Leptin adipoz dokuyu gonadlara bağlar. Bu sonuca, reproduktif sistemin işleminde belirli bir değerde leptine ihtiyaç olması gerçeğinden yola çıkılarak varılmaktadır (48). Ek olarak normal hipotalamo-hipofizer-gonadal aks işleyişi için kritik bir leptin seviyesi ve 24 saatlik siklisitesinin varlığı gereklidir (34). Midsekretuar fazda leptin ve progesteron değerleri arasında yüksek pozitif korelasyon varlığı dışı reproduksiyonu ve leptin arasında dinamik bir ilişkinin varlığını gösterir (61).

Polikistik over sendromu (PKOS) premenopozal kadınlardaki en yaygın anormalliklerden birisidir. Menstrüel düzensizlik, kronik anovulasyon, hirsutizm, artmış LH seviyeleri ve/veya androjen sekresyonu ile karakterizedir. Bu kadınların bazıları obezdir, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi sıklıkla bulunur (55).

1970'lerde yağ kütesinin fertilité ve ovulasyonu direkt etkilediği ispatlanmıştır. Yıllardır adipoz dokunun östrojenin ekstragonodal kaynağı olduğu ve steroidlerin metabolizmalarının şişmanlıkla etkilendiği bilinmektedir. Obez kadınlarda aynı zamanda östrojenin SHBG'ye bağlanma kapasitesinin azalması nedeniyle serum serbest östrojen seviyeleri yüksektir (55).

Leptinin insan obezitesi gelişmesinde bir rolü olduğunun düşünülmesi araştırmacıları bu proteinin PKOS'taki rolünü de araştırmaya yöneltmiştir. PKOS'lu kadınlarda serum leptin konsantrasyonunun ölçüldüğü ilk çalışma 1996'da yapılmıştır (66). Bu çalışmada PKOS'lu kadınların %29'unda leptin seviyeleri VKİ'ne göre tahmin edilen değerlerin üzerinde bulunmuştur. İnsülin rezistansının da bulunduğu kadınlarda leptin değerleri kontrollerden yüksek elde edilmiştir. Leptin konsantrasyonları ve insülin sensitivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (66). İnsülinin adipositlerde leptin mRNA'yı arttırdığı bilindiğinden, insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesi ve PKOS'lu vakalarda leptinin bir rolü olması muhtemeldir (55). Takip eden bazı çalışmalar bu verileri doğrulamamıştır ve PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasındaki leptin konsantrasyonlarında belirgin bir fark izlenmemiştir (67). Çoğu çalışma göstermiştir ki PKOS'lu kadınlarda leptin ve diğer parametreler arasındaki tüm

korelasyonlardan en fazla sorumlu olan faktör VKİ'dir. Fakat bu değişkenlerden biri olan insülinin, leptin konsantrasyonlarını VKİ'den bağımsız olarak etkileme ihtimali göz ardı edilmemelidir (55,67).

Aynı şekilde leptin ile SHBG, androjen ve östradiol gibi bazı diğer parametreler arasındaki çalışmaların çoğunda da anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bununla birlikte PKOS'lu hastalarda leptin ile E₂/SHBG oranı, E₁/SHBG oranı ve T/SHBG oranı arasında pozitif korelasyonlar bildirilmiştir. Gn konsantrasyonları ile ilgili sonuçlar da çok çeşitli olmuştur (55,67).

PKOS'lu hastaların çoğunda leptin seviyelerinin normal olması bu proteinin hastalığın patofizyolojisinde yer aldığı gerçeğini dışlamaz. Leptin seviyeleri PKOS'lu ve normal kadınlar arasında anlamlı olarak farklı olmamasına rağmen vücut kompozisyonunun leptini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Diğer taraftan leptin pulsatil olarak sekrete edildiğinden, karşılaştırmalarda bu da dikkate alınmalıdır. PKOS'lu hastalarda leptinin normal sekresyon paterninin değişip değişmediği bilinmemektedir. Leptinin PKOS'taki rolü ile ilgili çalışmalar belki dolaşan leptin seviyelerinin basit ölçümü ile yapılmamalıdır. Leptinin over üzerindeki fizyolojik rolü ve PKOS patofizyolojisindeki rolünü anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (55).

2.2.10.Seksüel Dimorfizm ve Yaşın Leptin Seviyeleri Üzerine Etkileri

Leptin seviyeleri aynı VKİ'ne sahip kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Leptin seviyelerindeki seksüel dimorfizm pubertenin 2. evresinde başlar ve matür yaşam boyunca da devam eder (48). Bu dimorfizmi açıklamak zordur. Bu farkın seks steroid hormonlarına bağlı olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Bunun kadın ve erkek arasındaki vücut kompozisyonu farkından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (48). Kadınlarda vücut yağı oranı daha yüksek, subkutan yağın visseral yağa oranı da daha fazladır. Serum leptini de vücut yağı ve daha da önemlisi subkutan yağ dokusu ile kuvvetle ilişkilidir. Bununla birlikte çalışmalarda VKİ, vücut yağı, subkutan yağ oranlarında düzeltmeler yapıldıktan sonra da bu fark belirgin olarak devam etmektedir (51).

Bu fark çocuklarda da mevcuttur. Kız çocuklarda doğumda kord kanında yüksek tespit edilen leptin düzeyleri puberte başlarına kadar bu yüksekliğini devam ettirmektedir (55).

İnvitro veriler kadın ve erkeklerin adipoz dokularından leptin sekresyonlarının farklı olduğunu göstermiştir (68). Kadın adipoz dokularından spontan sekresyon erkeklerden fazladır. Kadınlarda subkutan/omental leptin ekspresyon oranı da erkeklerden daha fazladır. Kadınlarda serebrospinal sıvı leptin seviyeleri de plazma değerine göre daha yüksektir. Bu da muhtemelen leptinin BOS'a artmış transportundan kaynaklanmaktadır (69).

Casabiell ve ark. insan omental adipoz dokusunda invitro yaptıkları çalışmada, kadınlardan alınan dokularda leptin sekresyonunun erkeklerden alınan dokulardan daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Deksametazon ve E₂, kadın dokularında leptin sekresyonunu arttırmıştır ancak erkeklerde artırmamıştır (68). Kristensen ve ark. kadın abdominal subkutan adipoz dokusunda östrojen ve androjenin leptin sekresyonu üzerine direkt etkisini gösterememişlerdir (70).

Hardie ve ark. serum leptin ve östrojen düzeyleri arasında bir korelasyon bildirmişlerdir (61). Menopoz ile östrojen seviyeleri azaldığında leptin seviyelerinde de azalma meydana gelebilir. Ancak menopoz ile leptin seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar yanında hiçbir değişikliğin görülmediğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Aynı zıtlık HRT konusunda da mevcuttur. Bazı çalışmalarda HRT alanlarda leptin düzeylerinin yükseldiği, bazılarında ise bir değişiklik oluşturmadığı savunulmaktadır (61).

Thomas ve ark. HRT almayan postmenopozal kadınlarda vücutta bulunan östrojenin leptin seviyeleri ile direkt ilişkili olduğunu, premenopozal ya da HRT alanlarda ise östrojen seviyelerindeki varyasyonların yüksek leptin seviyeleri ile ilişkili olmadığını savunmuşlardır. Bu da muhtemel bir eşik değer etkiyi yansıtmaktadır. HRT ve menopozun serum leptin seviyelerine etkileri menopozda vücut ağırlığı, VKİ ve santral yağ dağılımının artışına bağlı olabilir. Menopozda HRT'nin bu değişiklikleri geri çevirdiği bilinmektedir (71).

Seks steroid hormonların leptin seviyelerine etkilerinin olduğuna dair kanıtlar tansseksüellerde yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Elbers ve ark. erkekten

kadına transseksüellerde östrojen ve androjen verdiklerinde leptin seviyelerinin oldukça yükseldiğini, kadından erkeğe transseksüellerde T verdiklerinde de leptin seviyelerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Ve sonuçta seks steroidlerinin kan leptin seviyelerinin regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu sonucuna varılmıştır (72)

Erkeklerde yapılan pek çok çalışmada serum T ve leptin seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Jockenhovel ve ark. hipogonadal erkeklerde serum leptin seviyelerinin normal erkeklerden 3 kat fazla olduğunu, T verilmesi ile de serum leptin seviyelerinin normale döndüğünü göstermişlerdir. Multipl regresyon analizleri kullanılarak serum leptin seviyelerinin en büyük belirleyicisinin androjen (T+DHT)/östrojen oranı olduğu gösterilmiştir. Androjenlerin aromataz inhibitörleri ile östrojene dönüşümleri engellendiğinde de bu sonuç değişmemektedir (73).

Serum leptin seviyeleri yaşla birlikte derece derece azalır. Yaşa bağlı azalma kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Fakat bu VKİ ve diğer hormonlardan bağımsızdır (74).

Hormonun gün içinde üretimi yaşlı ve gençlerde oldukça benzerdir. Yine vücut kompozisyonu ve metabolizması, seks hormonları ve insülinle ilişkisinin benzer olduğu kanıtlanmıştır. Bazı çalışmalarda leptin seviyelerinin yaş ile azaldığı gösterilmişse de son zamanlarda yaşlanma ile serum leptin seviyelerinin arttığının gösterildiği ve bu görüşün çürütüldüğü çalışmalar da mevcuttur. Yaşlılarda görülen birtakım problemleri oluşturan metabolik değişikliklerin yaşlılık döneminde oluşan hiperleptinemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (MI, renal problemler, immünite değişiklikleri, T ile negatif korelasyon, KOAH, X sendromu, kaşeksi ve Alzheimer hastalığı).

Adiposite, insülin rezistansı, hiperlipidemi ve dislipidemi ile leptin arasında özellikle obez yaşlı kadınlarda bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yaşlanma vücut kompozisyonu üzerine etkilidir. Kas gücü azalır, yağ dokusu artar. Bu faktörler leptinin serum seviyeleri ya da salınmasındaki farklılıkları üzerine etkili olabilir. Yaşlanma sırasında endokrin sistem, dolaşan hormonların konsantrasyonlarında (seks hormonları, DHEA, GH) azalma ile karakterize değişim gösterir (74,75).

65-74 yaş arasındaki kadınların %40'nın, 80 yaş üzerinde ise %50'sinin glukoz intoleransı yada diabet geliştirdiği görülür. Yağ oranları artar, insülin rezistansına bağlı hiperinsülinizm ve sonuçta da hiperleptinemi gelişir.

Yaşlanma ile leptinin arttığını savunan çalışmalar yanında yaşın artışı hiperleptinemi için risk faktörü değildir. Fazla kilolu olanlarda leptin seviyeleri normal ağırlıkta olanlardan daha yüksektir. Yaşlanma ile özellikle 70 yaş üzeri çoğu kişide vücut yağı azalmakta ve buna bağlı olarak da leptin düzeyleri düşebilmektedir.

Kilolu olanlarda ve bel çevresi daha kalın olan kadınlarda insülin seviyeleri de yüksektir. Yaşlanma ile hiperinsülinemi meydana gelebilir ve bunun sonucunda da hiperleptinemi meydana gelebilir. VKİ, kadınlar için 88 cm ve üzeri, erkekler için 102 cm ve üzerinde bel çevresi ölçümü (yaştan bağımsız) insülin seviyeleri, HOMA IR skorları, obezite ve cinsiyet ilişkisi hiperleptinemi için risk faktörlerini oluşturur (74,75).

2.2.11. Leptin ve Menopoz

Menopozdan sonra östrojenin azalması bir takım semptomların ortaya çıkmasına ve hastalık risklerinin değişmesine yol açar (76). Postmenopozal dönemde vücuttaki yağ dağılımı santral obeziteye dönüşme eğiliminde değişir (59,76). Metabolik adaptasyonda leptinin kompleks rolünün bulunması ovaryan fonksiyonların kesilmesinden önce ve sonra leptinin ana yağ doku kompartmanlarındaki üretimini modifiye eden faktörlerin tanımlanmasını gerektirir. Dolaşan leptin seviyeleri ile VKİ arasında güçlü bir ilişkinin olması bu hormonun seviyesini regüle eden ana faktörün yağ doku kütlesi olduğunu gösterir. Leptin üretiminin regülasyonu yavaş bir süreçtir. Bu üretimi etkileyen faktörler leptin gen ekspresyonunun tanımlanması ile daha iyi anlaşılacaktır. Östrojenin azalması omental dokuda ve dolayısıyla kalça bel oranında bir artışa neden olur. Postmenopozal dönemde subkutan yağ dokusunda mRNA ekspresyonu belirgin olarak azalır. İnsan subkutan yağ dokusuna östrojen eklenmesi kadınlarda ob mRNA ekspresyonunu stimüle eder. E₂ visseral dokulardaki leptin ekspresyonu ile ilişkili bulunmamıştır (76).

Kadınlarda serum leptin konsantrasyonlarının menopozal durum, HRT ve serum östrojen düzeylerinden etkilenmediğini savunan çalışmalar mevcut olmakla birlikte yapılan başka bir çalışmada ooforektomi sonrasında kandan beyine leptin transportunun azaldığı gözlenmiştir. Yemeyi kontrol eden leptinin beyindeki bazı merkezlere daha az ulaşması ovarian fonksiyon kaybı sonrası kilo artışını açıklayabilir (77).

Vücut ağırlığı ve yağ kütlesi menopozla birlikte artma eğilimindedir. Dahası yağ dağılımı kadın tipinden erkek tipine dönüşür. Östrojen replasmanı vücut yağının bu yeniden dağılımını engeller. HRT kilo artışını indüklemez tam tersine postmenopozal kadının vücut ağırlığını hafifçe azaltır. Bunun HRT'nin direkt etkisi ile mi yoksa nutrisyonel ve yaşam stilindeki değişikliklerle mi olduğu net değildir. Postmenopozal kadınlarda HRT klimakterik semptomları, kemik kaybını azaltmada ve epitelyal integritenin sağlanmasında yararlıdır. HRT'nin azalmış vücut ağırlığı ile ilişkili olması, östrojen replasmanının vücut ağırlığı kontrolünde ve postmenopozal kadınlarda obezite ile ilişkili komplikasyonların azaltılmasında yararlı olduğunu gösterir (78).

Kadınlar menopoza girdikten sonra kardiyovasküler ve metabolik hastalık riski artar. Menopozal geçişin kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara etkileri net olarak bilinmese de vücut yağ dağılımındaki değişikliklere bağlı olması muhtemeldir. Abdominal visseral adipoz dokunun artması tip-II DM, HT ve dislipidemiye içeren metabolik sendrom ile ilişkilidir. Sadece yaşlanma vücut yağının artışı ve yağ doku şiftinin periferik subkutan dokulardan intraabdominal depolara geçişi ile ilişkilidir. Menopoz ile birlikte seks steroid hormonlarının azalması da yaşa bağlı olarak abdominal yağın artması ile ilişkilidir. Manyetik rezonans görüntüleme verileri östrojen kullanmayan postmenopozal kadınlarda premenopozallerle karşılaştırıldığında abdominal yağın yaklaşık %22, östrojen replasman tedavisi (ERT) alanlarda ise %13 daha fazla olduğunu göstermiştir. Postmenopozal kadınların her iki grubunda da visseral yağ oranı premenopozallerden daha fazla bulunmuştur. Erken postmenopozal kadınlarda östrojen progesteron tedavisinin santral yağ dağılımını önleyici etkisini gösteren çalışmalar olsa da bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Bu dönemde fiziksel aktivite ERT'den daha etkilidir (79).

Pre ve postmenopozal kadınlar VKİ'lerine göre karşılaştırıldığında leptin seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca HRT, postmenopozal kadınlarda leptin seviyelerini etkiliyor görünmemektedir. Postmenopozal kadınlarda leptin seviyeleri erkeklere oranla hala yüksektir. Bu da dolaşan androjenlerin supresif etkilerine bağlı olabilir. Leptin ve seks steroidleri arasında bir interaksiyon olduğu bilinmemektedir fakat fizyolojik önemi ve mekanizmalar hala net olarak bilinmemektedir. Açıktır ki leptin, reproduktif fonksiyonların düzenlenmesinde hem erkek hem de kadınlarda önemlidir (51).

Leptinin üretim ve sekresyonunda östrojenlerin olası regülatör etkileri geniş yaş gruplarında araştırıldığında dolaşan leptin seviyelerinin yaşla ters orantılı olduğu görülmüş. 60 yaş ve üzeri olanlarda leptin seviyeleri %53 kadar daha düşük bulunmuştur. HRT'nin leptin konsantrasyonları üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Oral kontraseptiflerin (OKS) de leptin üretim ve sekresyonu üzerine etkili olmadığı bulunmuştur. HRT alan ve almayan postmenopozal kadınlar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadığından standart dozda uygulanan ERT'nin adipoz dokudan leptin üretim ve salınım dinamiklerine etkisi gösterilememiştir (80).

2.2.12.Leptinin Diğer Sistemlerle İlişkisi

HT; kadınlarda hormon ilişkili kanserler için bir risk faktörüdür. HT'nun kanser gelişimini apoptozisi ve hücre döngüsünün regülasyonunu bozarak indüklediği düşünülmektedir (81). Pek çok çalışmada, obezite ve HT gibi insülin rezistan durumlarda leptin artışının olduğu gösterilmiştir (82). Plazma leptin konsantrasyonu ve kardiyovasküler sistem arasında direkt bir ilişki olup olmadığı çalışmalara açık bir konudur. Kısa dönemde leptin, potasyum tutucu natriüretik faktör olarak fonksiyon görmekte, uzun dönemde ise norepinefrin döngüsünü ve sempatik sinir aktivitesini arttırmaktadır. Kronik leptin infüzyonunun, kalp hızı ve kan basıncını sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu stimüle ederek artırdığı gösterilmiştir (82).

Obezite HT ve insülin rezistansı insanlarda birbiri ile sıkı ilişkilidir. Obezitede tip II DM riski 3-10 kat artış göstermektedir. Tip II DM'li hastaların çoğu fazla kiloludur ve zayıflama tip II DM metabolik anormalliklerini dramatik olarak geri çevirebilmektedir. Bu nedenle daha çok obezlerde gözlemlenen hiperleptinemi ile diabetiklerin karakteristik özelliği olan insüline azalmış sensitivite arasında nedensel bir ilişki kurulması mümkündür. Yapılan bazı çalışmalarda leptin seviyeleri ile açlık insülin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Diabetik durumun leptin üretimi üzerine veya diabet oluşumuna neden olan patofizyolojik şartların leptin konsantrasyonları üzerine etkileri olması muhtemeldir. Leptin, insülin rezistansına ve artmış besin alımına neden olarak adiposit kütlelerinde daha da artışa ve insülin sensitivitesinde azalmaya neden olur. Alternatif olarak tip II diabetteki insülin rezistansı

santral yağ depolanmasını ve dolayısıyla leptin üretimini artıran iştahın kontrolünü azaltan kilo alımını artıran primer neden olarak da düşünülebilir (40).

Gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün sistem fonksiyonlarının bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca hücre aracılı immün yanıtta olmakta ve özellikle viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları olarak kendini göstermektedir. Leptin lökosit sentezini uyarır ve eritropoetin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır. Tıpkı bakteriler gibi leptin de makrofajları aktive ederek fagozitozu güçlendirir ve onlardan pro ve antiinflamatuvar sitokin salınımını uyarır (83).

İnsan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiogenezisi hem invitro hem de invivo indüklediği saptanmıştır. Bunun nedeni obezitenin gelişme ve düzelme fazlarında leptindeki azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğunun saptanmasıdır (84). Ayrıca over folliküllerindeki fizyolojik siklik anjiogenezlerin ve regresyonların da leptine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü over de bir miktar leptin sentezleyip salgılamaktadır ve salınımın ovulasyon zamanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda endotel hücre büyümesi ve migrasyonunda leptinin stimülatör etkili olduğu gösterilmiştir. Leptinin vasküler endotelial hücrelerde antiapoptotik etkileri tanımlanmıştır (34,85).

2.2.13. Leptin ve Endometrium

Leptinin hipotalamo-hipofizer-ovarian aks üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Değişik leptin konsantrasyonlarının reproduktif hedef organlar üzerine olan etkileri (örn.overden steroid üretimi üzerine olan etkileri) endometrial transformasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu için de geçerli olabilir (86).

İnsan endometriumu leptin için hedef bir organdır. Leptin sistemi (leptin ve reseptörü) sekretuar endometrium ve endometrial epitelyal hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Leptin bu dokudan eksprese olmamaktadır. İmmünohistokimyasal olarak tespit edilen leptinin adipoz doku kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Leptin reseptörünün uzun fonksiyonel izoformu insan endometriumunda devamlı eksprese olmaktadır. Endometrium dışarıdan leptini alan ve bağlayan bir dokudur. Leptin

anjiogenez ve damar büyümesinde etkilidir. Endotelial hücrelerin leptin ile stimüle olması anjiogenezi başlatır. Endometrial dokuda anjiogenez, leptin reseptör ve ligandı tarafından kontrol edilen diferansiyasyon süreçlerindedir. Leptin reseptörü endometrial diferansiyasyonu sağlayan moleküler yolları başlatıyor olabilir (86,87).

Endometriozisli kadınlarda leptinin peritoneal sıvı ve serum konsantrasyonları artmıştır. Leptin birtakım faktörlerle stimüle olmuş stromal hücrelerde hücre viabilitesini artırmakta ve desidualizasyon sürecini inhibe etmektedir. Endometriotik hastalarda artmış olan leptin, aktive olmuş endometrial stromal hücreler üzerinde antiapoptotik etkilere sahip olabilir (88).

Leptin reseptörünün (OB-R) mRNA'sı ve proteini insan endometriumunda eksprese olmaktadır (86,89). Erken proliferatif fazda OB-R_L mRNA ekspresyonu çok düşüktür. Proliferatif faz esnasında giderek artar erken sekretuar fazda en yüksek düzeydedir ve menstruasyona doğru azalır (89). Bu bulgular bize östrojen ve progesterinlerin endometriumda, OB-R_L mRNA ekspresyonu üzerinde etkilerinin bulunabileceğini ve leptinin endometriumda intrasellüler sinyalizasyonu aktive edebileceğini düşündürür. İnsan endometriumunda progesterinler progesteron reseptörleri yoluyla OB-R_L mRNA ekspresyonunu suprese etmektedir. STAT₃'ün leptinle indüklenen fosforilasyonu insan endometriumunda fonksiyonel bir OB-R ve intrasellüler sinyalizasyon yolunun varlığını gösterir (90). İn vitro çalışmalar E₂'ün OB-R_L mRNA ekspresyonu üzerine akut bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Buna göre östrojenler endometrial OB-R ekspresyonunu direkt artıran bir faktör değildir. OB-R ekspresyonu proliferatif faz endometriumundan eksprese olan başka bilinmeyen bir faktör tarafından muhtemelen de östrojen varlığında artırılıyor olabilir.

Leptinin anjiogenez ve kan damarı büyümesinde etkili olduğu ve leptinle stimüle olan endotelial hücrelerde, belirgin anjiogenez olduğu gösterilmiştir (89). Bu nedenle leptin endometrium proliferasyonunda etkili olabilir ve reseptörü de herhangi bir proliferatif faktör tarafından regüle ediliyor olabilir.

Östrojen metabolizması (aromataz ve 17 βhidroksisteroid dehidrogenaz tip II) hastaliksız ve hastalıklı endometriumlu hastalarda belirgin olarak farklı olmasına rağmen bunlarda OB-R_L mRNA ekspresyonu karşılaştırılabilir düzeydedir. Bu da östrojenlerin OB-R_L ekspresyon regülasyonunda direkt bir faktör olmadığını gösterir.

Proliferatif endometriumun aksine sekretuar endometriumda OB-R_L mRNA ekspresyonu %50 oranında azalır. OB-R_L mRNA sekretuar endometriumda tamamen progesteron tarafından suprese edilir. Progesteron OB-R_L mRNA'yı hem epitelyal hem de stromal hücrelerde benzer oranda suprese etmektedir. Bu azalma sekretuar fazda epitelyal ve stromal hücrelerin konformasyon oranındaki değişimden kaynaklanmamaktadır. Endometrial OB-R_L mRNA ekspresyonu normal sınırlardaki VKİ ile ilişkili değildir (89). Bu durum aşırı zayıf ya da obez kadınlarda araştırılmaya açıktır. Progesteronun bir taraftan in vivo leptin sekresyonunu stimüle etmesi (55,89) diğer taraftan da endometriumda OB-R ekspresyonunu suprese etmesi ilginçtir. Endometriuma olan sensitivitesi OB-R_L ekspresyonuna göre geniş bir aralıkta değişimler gösterir. İnsan endometriumunda leptinin fizyolojik rolünün netleştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. ENDOTELİN

Endotelinler (ET); 21 aa'ten oluşan 3 adet gen tarafından kodlanan potent vazokonstrüktör peptidlerdir. Başlangıçta kan damarlarının endotelyumundan üretilen peptidler oldukları düşünülse de şu anda pek çok farklı dokudan üretildikleri bilinmektedir (91).

Prepro-ET-1; 212 aa'e sahip prekürsör olarak sentezlenir. Hücrede 38 aa'li büyük ET-1'e dönüşür. Sonra da biyoaktif 21 aa'li peptid olan ET-1'e dönüşür. Bu katalizi sağlayan proteolitik enzimin dokularda ET-1 seviyelerini regüle ettiği düşünülmektedir. Biyoaktif ET-1 doku seviyeleri; ET-1 degradasyonunu sağlayan membran metalloendopeptidaz aktivitesi ile de regüle edilir (92).

ET-1 endotelyumdan üretilen endotelindir. Endotelyal ve düz kas hücrelerinde bulunan ETA ve ETB reseptörleri üzerinden parakrin ve otokrin etkilerini gösterirler. ETA ve ETB reseptörleri de kodlanmıştır. Düz kas üzerindeki ETA ve ETB reseptörleri kontraksiyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofiye aracılık eder (91). ETA reseptörü ET-1 ve 2'ye, 3'e göre daha yüksek spesifite gösterir. ETB reseptörü izoform spesifik değildir (93). ET-1 değişik vasküler yataklarda konstrüktör ya da dilatör etkiler yoluyla doku kan akımı regülasyonunda önemlidir (91).

Endoteline atfedilen büyümeyi sağlayıcı etki sadece hipertrofik ve hiperplastik etkilerine bağlı değil aynı zamanda ET-1'in vasküler düz kas hücrelerindeki survey artırıcı etkisine de bağlıdır. Reseptör blokerleri ile ET-1 etkisinin blokajı arter duvarının tunika mediasındaki apopitozis hızını artırmıştır (91).

Endotelin antagonizmine cevap veren deneysel hipertansiyonlarda küçük arterlerde tipik olarak ciddi hipertrofi mevcuttur. Bu etkiler ET-1'in düz kaslar üzerindeki mitojenik ve hipertrofik etkileri ile oluşmaktadır (94). Bu da ET-1'in kan damar büyümesi üzerine direkt etkisi olduğunu düşündürür. Endotelin tarafından oluşturulan vasküler hasarın mekanizmasında yer alan faktörler birlikte hareket ederek büyüme faktörlerinin indüksiyonunu sağlamakta ve bu da büyüme ve inflamatuvar cevapla sonuçlanmaktadır (91).

2.3.1. Endotelin ve Endometrium

İnsan endometriumu hormon bağımlı bir şekilde replike olur. Bunun yanında normal menstruasyonun meydana gelmesinde etkili olan birtakım başka mekanizmalar olduğuna inanılır. Bunlardan birisi de premenstrüel periyot esnasında spiral arteriollerin yoğun vazospazmıdır. Menstruasyon kanaması başlamadan önce 2-6 gün süren ve progesteron azalmasına bağlı görülen stromal ödem çözülme periodu meydana gelir. Bu dönemde spiral arteriollerde staz oluşur. Daha sonra vazodilatasyon ile sonlanan ve 24 saat süren vazospazm dönemi meydana gelir, kanama başlar (92).

Aşırı menstrüel kanamalar ve menorajiler reproduktif yaşamda histerektomi ile sonuçlanan belirgin bir klinik problemdir. Bazıları organik ve endokrin hastalıklar (fibroid, enfeksiyon, malignensi, anovulasyon) nedeniyle olurken, bazılarında hipotalamo-hipofizer-ovarian aks normal olduğu halde oluşur. Yine burada da endometriumda menstrüel kanamayı kontrol eden lokal mekanizmalarda birtakım sorunlar olduğu düşünülür (93).

Menstrüel kanamanın başlamasına neden olan vasküler değişikliklerin ET gibi nonvasküler endometriumun stromal hücrelerinden sentezlenen, sonra spiral arterlerde vazospazmı indükleyen biyokimyasal mekanizmalar tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir (92). Uterin vasküler endotelde, glandüler epitelyumda ve en yüksek

dansitede de bazal endometriumda endotelinler tespit edilmiştir. ET-1'in uterin vasküler düz kasına potent bir pressör etkisi vardır (93).

Prepro-ET-1 mRNA insan endometrial dokusunda mevcuttur. ET insan endometriumunun nonendotelial iki hücre tipinde; mezenkimal orijinli stromal hücreler ve glandüler epitelyumdan sentezlenmektedir (92). TGF- β ve İL-1 α 'nın endometriumdan sentezlendiği ve prepro-ET-1 sentezinin otokrin ve parakrin kontrolünde rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95,96).

Prepro-ET-1 mRNA insan endometriumunda siklus boyunca mevcuttur. ETA ve ETB oranı da siklus boyunca değişir. Prepro-ET-1 mRNA seviyeleri premenstrüel-menstrüel fazda, proliferatif ya da sekretuar faz endometriumundan daha yüksektir (93).

Endometriumda endotelinlerin mRNA'larının menstrüel siklus boyunca gösterilmesi insan endometriumunda endotelin-benzeri immunreaktivitenin olduğunu gösterir. Uterin vasküler ve myometrial düz kas dokusunda her üç peptidin bağlanma sahası gösterilmiş olup kontraktıl bir role sahiptirler. Bazal endometriumda kuvvetli yoğun vazokonstrüksiyon menstrüasyonda önemli bir rol oynar.(93)

Endometrial myometrial bileşkede menstrüel siklus boyunca endotelin mRNA'ların tespiti endometrial spiral arteriollere abluminal yüzeyden potent bir vazokonstrüksiyonun gerçekleştirilmesi mekanizmasını açıklar.(93)

Çalışmalarda siklus boyunca mRNA ETA/ETB değerlendirildiğinde ETA mRNA siklus boyunca görülürken ETB sadece sekretuar ve menstrüel endometriumda görülmüştür. Endotelinler ve reseptör subtipleri arasındaki ilişkiler net bilinmemektedir. Fakat vazokonstrüksiyonun vasküler düz kas hücrelerinde ET-1'in ETA'ya bağlanması sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. ETB'nin endotelial hücrelerde lokalize olduğu, her üç endotelini de bağlayarak ET-1'in vazokonstrüktör etkisini regüle ettiği düşünülmektedir (93).

Sekretuar ve menstrüel fazda ETB'nin ETA'ya göre relatif olarak artması yine luteal fazda regülatör bir rolü işaret eder. ET 1, 2, 3'ün siklus boyunca tespit edilmesi, ETA/ETB mRNA oranlarının değişmesi endotelinlerin proliferatif ve sekretuar endometriumda değişik fizyolojik etkilerinin olabileceğini gösterir (93).

Hormonal faktörlerin direkt ya da birtakım başka ajanlarla birlikte her bir endometrial doku komponentinde farklı oranda prepro-ET-1 gen ekspresyonunu modifiye ediyor olması muhtemeldir. Ek olarak geç siklusta endometriumu infiltre eden kemik iliği kaynaklı hücreler endotelin mRNA seviye regülasyonunda önemli olabilir (92).

Menses sırasında endometrial dokudaki prepro-ET-1 mRNA daha yüksektir bu da prepro-ET-1 mRNA'nın endometriyumun bazal tabaka hücrelerinde eksprese olduğunu düşündürür. Mens sırasında masif kanamanın olmaması için bazı seçilmiş damarların konstrikte olması gerekir. ET-1'in yine bu kan kaybını azaltmada ve endometriyumda kanamanın azalmasına neden olan reepitelizasyonda işlevi olması muhtemeldir (92).

ET-1'in endometriyumda biyosentez ve fonksiyonunu regüle eden mekanizmalar:

- Prepro-ET-1 gen transkripsiyonunun regülasyonu
- Ribonükleaz ile prepro-ET-1 mRNA seviyelerinin düzenlenmesi
- Büyük ET-1'in ET-1'e dönüşümünün regülasyonu

ET-1'in bir diğer muhtemel rolü de myometrial kontraksiyon için potent bir stimulus olmasıdır. Endometriyumda üretilen ET myometriuma ulaşır ve uterin kontraksiyonları stimule eder.

ET-1'in aynı zamanda insan düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi birtakım mezenkimal hücre tiplerinde mitojenik etkisi olduğu bilinmektedir. Endometrial siklusta proliferatif fazda stromal hücre büyümesi ve reepitelizasyonda etkilidir. Glandüler epitelyum tarafından üretilen ET'in blastokist implantasyonunda da rolü olduğu düşünülmektedir (92).

2.3.2. Leptin ve Endotelin-1 Arasındaki İlişki

Leptin ve ET-1'in birtakım hastalıklar ve sistemler üzerine etkilerini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde bunların her ikisinin endometriyum kalınlığı üzerine etkilerini ve endometriyum bazında korelasyonlarını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Kadın hayatının doğal süreçlerinden olan

postmenopozal dönem, adetlerin kesilmesi dışında pek çok problemi de beraberinde getirmektedir. Obeziteye eğilim, dolayısıyla hiperöstrojenik ortam ve hipertansiyon postmenopozal dönemde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bu faktörlerin endometrial kalınlığı etkilediği ve endometrial kanser risk faktörleri arasında da yer aldığı bilinmektedir. Menopozda azalan seks steroid hormonlarına bağlı bu doğal sonuçların yine menopozda artan endometrial patolojiler üzerine hangi mekanizma ile etkili olduğu konusunda henüz kesin bilgi bulunmamaktadır. Günümüzde kabul gören görüş obezitedeki hiperöstrojenik ortamın endometriumu stimüle ettiğidir (97). ET-1'in adipositler üzerine leptin üretilmesi yönünde stimülatör etkilerinin olduğu (91,98), leptinin de insan umbilikal ven endotel hücrelerinden ET-1 üretilmesi üzerine stimülatör etkilerinin olduğu (99) invitro modellerde gösterilmiştir. Bu nedenle biz de çalışmamızda endometrial kanser patogenezinde rollerinin olabileceği düşüncesiyle postmenopozal hastalarda leptin ve endotelinin endometrial kalınlık üzerine bir katkılarının olup olmadığını araştırdık.

2.4. OBEZİTE

Ağırlık ve mortalite arasında iyi bilinen kesin bir ilişki mevcuttur. Fazla kilolu insanlarda HT, kalp hastalıkları, tip II DM, gut, safra kesesi hastalıkları, kolorektal kanser, endometrial kanser ve postmenopozal meme kanseri gibi sık görülen kanserlerin insidansı yüksektir. Obezite artmakta olan prevalansı nedeniyle primer önlenebilir mortalite nedenleri arasında artık sigaranın önüne geçmeye başlamıştır. Sigara içmeyen 40 yaşındaki kadın fazla kilolu ise 7,1 yılını, sigara eklenince 13,3 yılını kaybetmektedir. Obezite multifaktöriyel bir problemdir (8).

Obezite, adipositlerde aşırı trigliserid birikimidir ve dolayısıyla vücut yağı fazlalığıdır. Vücut yağı ölçümünde kullanılan bir takım yöntemler mevcut olmakla birlikte dansitometri ölçümlerine en fazla uyan yöntem vücut kütle indeksi nomogramıdır. VKİ (Quetelet index) ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile elde edilir (VKİ:kg/m²) (8).

İyi bir VKİ 20-24 arasındır. 25 ve üzerindeki VKİ tedavi gerektirir. VKİ, 22 olduğunda mortalite minimal olmakla birlikte hala yüksektir. VKİ 19 ve altında olduğunda orta yaşlı bir kadın için mortalite en düşük seviyededir. Fazla kilolu ya da

obez sınırları içindeki VKİ, bir hastada yaştan bağımsız olarak artmış erken ölüm riskini tahmin ettirir (8).

Bir kişi adipoz dokusu fazla ise (ideal kilonun %20 üzerinde) obezdir. Obezite biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları değiştirerek ömrü kısaltır. Obezite 4 major risk faktörü ile ilişkilidir.

- HT
- DM
- Hiperkolesterolemi
- Hipertrigliseridemi

Fazla kilolu insanların her yaş için HT prevalansı yüksektir. Ve HT gelişme riski 25 yaştan sonraki ağırlık kazancı ile ilişkilidir. İkisinin kombinasyonu (HT+ obezite) kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve ölüm riskini artırır (8).

VKİ, kardiyovasküler sistem hastalığı, diyabet ve kanser arasında korelasyon mevcuttur. Abdominal yağda artışın olması her VKİ seviyesinde diyabet, HT, kalp hastalığı gibi güçlü aile hikayesi de varsa sağlığı kötü etkiler (8).

Erkeklerle göre kadınlarda obezite prevalansının daha yüksek olması iyi bilinen bir gerçektir. Bunun nedenleri arasında aktivite seviyesi ve vücut kompozisyonu yanında metabolik hızın kadınlarda erkeklerden daha yavaş olması sayılabilir (8).

Yaş artışı ile kadınlarda kilo alımının artması postmenopozal dönemde metabolik hızın yavaşlaması nedeniyledir. Kadın ve erkekler arasındaki fark ileri yaşlarda daha belirgindir. Düşük sosyo-ekonomik seviye de kadınlar için bir risk faktörüdür (8). Obezite kadınlarda kardiyovasküler risk faktörü olmasının yanında artmış meme ve endometrium kanseri, PKOS ve infertilite ile de ilişkilidir. Emosyonel komponentlerin yanında kadınlar, hormonal kontraseptif, ağrı kesiciler, migren tedavileri, anksiyolitik ve antidepresan ilaçları daha fazla kullanırlar. Siklik hormonal değişiklikler, gebelik, OKS'ler, menopoz ve HRT'nin de obezitenin patogenezindeki yeri araştırmaya açıktır (100).

Adipoz doku sadece enerji depolayan pasif bir depo değil, çeşitli hormon ve sitokinler salgılayan aktif bir organdır. Adipokinlerin serum seviyeleri obezitede artar. Leptin besin alımını, reproduktif ve immün sistemi regüle eder. Adipoz doku aynı zamanda A'un östrojene dönüşümünden sorumlu enzimleri de içerir. Bu da obezlerde artmış meme ve endometrium kanserini açıklar (101).

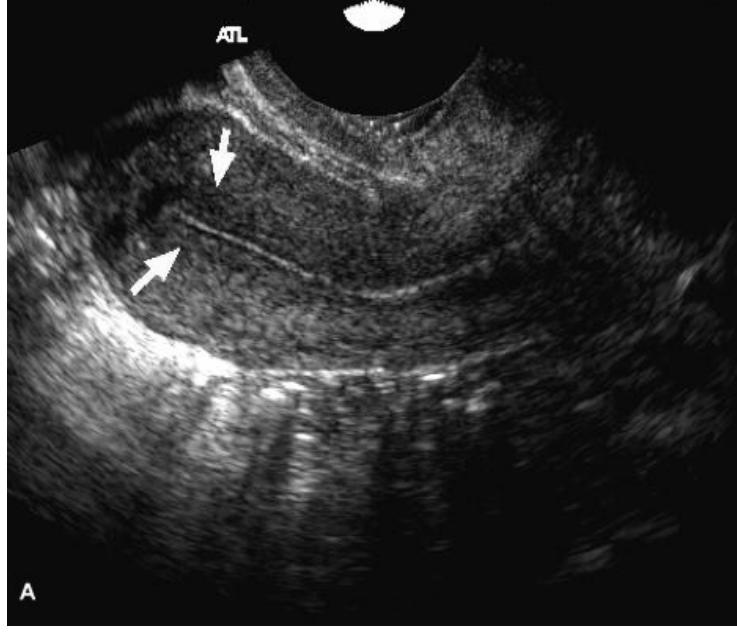
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2004- Eylül 2004 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD menopoza polikliniğine başvuran 80 postmenopozal hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada postmenopozal hastalarda VKİ ile leptin düzeyleri arasındaki korelasyon ve leptin düzeylerinin endometrial kalınlık ve endotelin düzeyleri ile olan ilişkisine bakılması amaçlandığı için hastalarda en az bir yıldır fizyolojik olarak adet görmüyor olması, DM hikayesinin bulunmaması, hormon tedavisi ve başka bir medikal tedavi almıyor olması kriterleri arandı. Karşılaştırmanın VKİ 25 ve altında olanlar ile üstünde olan iki grupta yapılması hedeflendiği için başvuran hastalar VKİ' sine göre 40' ar kişilik iki grup oluşturacak şekilde başvuru sıralarına göre çalışmaya dahil edildi.

Hastaların obstetrik öyküleri kaydedildi. Hastalar sistemik hastalık yönünden değerlendirildi ve DM ve HT açısından sorgulandı. Soygeçmişinde jinekolojik malignite öyküsü bulunan hastalar saptandı ve çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalara tek hekim tarafından jinekolojik muayene ve 4,8 mHz vaginal prob ile real-time pelvik ultrasonografi yapıldı (SDU-350A Shimadzu). Vaginal proba jel uygulanarak prob eldiven parmağına yerleştirilip tekrar jellendikten sonra litotomi pozisyonundaki hastanın vaginal forniksine yerleştirildi. Uterus longitudinal planda görüntülenerek endometrial çift duvar kalınlığı anterior ve posterior uterin duvardaki iki bazal tabakanın arası en kalın noktadan milimetre cinsinden ölçüldü (Resim 1). Eşik değeri 5 mm olarak kabul edildi. Endometrium çift duvar kalınlığı 5 mm' nin üzerinde olan hastalara diagnostik küretaj uygulandı ve sonuçlar kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek kaydedildi. Kilogram cinsinden ağırlık ölçüsü, metre cinsinden boy ölçüsünün karesine oranlanarak her bir hastanın VKİ' leri hesaplandı ve formlara kaydedildi.



Resim 1. Endometrium çift duvar kalınlığının transvajinal görüntüsü (Oklar, üst ve alt endometrial sınırları göstermektedir)

Hastalardan 8 saatlik açlık sonrasında sabah saat 8:00 ila 10:00 arasında antekübital venden plastik enjektörler ile 20 cc kan alınarak, örnekler 3 adet düz cam tüpe ve bir EDTA' lı tüpe 5' er cc olacak şekilde ayrıldı. Bir adet düz tüpteki kandan elde edilen serum ile açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid (TG) ve kolesterol düzeyleri konelab marka alet ile çalışıldı ve sonuçlar her hasta için hazırlanan takip formlarına kaydedildi. İntra ve interassay değişkenlik oranları sırasıyla; AKŞ için %1,3 ve %0,9, TG için %1, kolesterol için %1,1 ve %0,9 idi. İkinci bir düz tüpteki kanın serumu ile FSH, LH ve E₂ düzeyleri Nükleer Tıp laboratuvarında kemiluminesens yöntemiyle çalışıldı (ACS:180, Bayer, Germany) . İntra ve interassay değişkenlik oranları sırasıyla; FSH için %2.8 ve %4.6, LH için %5 ve %6.2, E₂ için %9.9 ve %11.8 idi.

Geriye kalan düz cam tüp ve EDTA'lı tüpteki 5' er cc 'lik kanlar 2500 devirde 20 dk santrifüj edilerek elde edilen yaklaşık 3' er cc' lik serum ve plazma kısımları leptin ve endotelinin çalışılacağı güne kadar -70 °C' lik deep-freezede saklandı. Endotelin değerleri endotelin-1 EIA (Endothelin-1 assay) kiti ile (Cayman,USA) çalışıldı. Kullanmış olduğumuz EIA kiti endotelin ölçümü için 0-250 pg/ml arasında 1,5 pg/ml'lik limitleri tespit edebilecek şekilde ölçüme izin vermekteydi. İnter ve intraassay değişkenlik katsayısı çoğu konsantrasyonda %10' dan daha az olacak şekilde idi. Leptin

değerleri Human Leptin IRMA kiti (DSL, USA) ile çalışıldı. İntra ve interassay değişkenlik katsayısı %2,6 ve %3,7 idi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel hesaplamalar IBM uyumlu bilgisayarda Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı kullanılarak yapıldı. Nicel verilerin dağılımı $X \pm SD$ olarak tanımlandı. İki grup arasındaki farklılıklar Student t testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak bulundu. Nitel verilerin dağılımı ise % olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılıklar Chi Square (X^2) testi ile test edildi. Elde edilen sonuçlarda p değeri rakamsal olarak belirtilip 0,05' in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına yaşları 38-74 arasında değişen toplam 80 postmenopozal hasta dahil edilerek VKİ'lerine göre iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruptan birer hastanın takiplerine gelmemesi nedeniyle çalışma toplam 78 hasta ile tamamlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerimizi karşılayan ve VKİ'lerine göre 25 ve altında olanlar ile üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayırdığımız postmenopozal hastalarda TG, kolesterol, FSH, LH, E₂, leptin ve endotelin düzeyleri çalışıldı. Çalışılan bu parametreler VKİ'lerine göre değerlendirildiğinde her iki grupta TG, kolesterol ve leptin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü. VKİ'i 25'in üzerinde olan grupta bu parametrelerin ortalama değerleri 25 ve altında olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Elde ettiğimiz bu sonuç literatür ile uyumluydu. FSH, LH, E₂ ve endotelin için bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların ortalama trigliserid, kolesterol, FSH, LH, E₂, leptin ve endotelin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	VKİ		t	p
	≤ 25 (n: 39) (X± SD)	> 25 (n: 39) (X± SD)		
TG	114.7± 40.9	149.6± 61.9	2.9	0.004
Kolesterol	194.5± 43.7	218.2± 33.7	2.6	0.009
FSH	51.9± 27.8	43.6± 25.0	1.3	0.17
LH	32.9± 16.9	30.5± 16.5	0.6	0.53
E₂	54.9± 57	62.4± 51.2	0.6	0.54
Leptin	27.8± 21.8	46.7± 18.5	4.1	0.00
Endotelin	38.2± 28.0	48.6± 45.2	1.2	0.22

Çalışmaya dahil edilen her bir hastanın jinekolojik muayeneleri ve ultrasonografileri yapılarak endometrium kalınlıkları kaydedildi. VKİ'lerine göre iki gruba ayrılan hastalar endometrium kalınlıklarına göre de 5 mm'nin altında ve üzerinde olmak üzere yine iki gruba ayrıldı. Hastaların endometrium kalınlıkları VKİ'leri ile karşılaştırıldı. VKİ'lerine göre 39'ar kişilik iki gruba ayrılan hastaların endometrium kalınlıklarına bakıldığında, VKİ'leri 25 ve altında olanların %71,8'inin (n:28), 25'in üzerinde olanların ise %61,5'inin (n:24) endometrium kalınlıklarının 5 mm ve altında olduğu görüldü (Tablo 2). İstatistiksel olarak da her iki grupta bu parametreler arasında anlamlı sonuç elde edilemedi ($p>0.05$).

Tablo 2. VKİ'ne göre oluşturulan gruplarda 5 mm'lik endometrium kalınlığı eşik değerine göre hasta yüzdeleri

Endometrial kalınlık	VKİ	
	≤ 25 n (%)	> 25 n (%)
≤ 5 mm	28 (71.8)	24 (61.5)
> 5 mm	11 (28.2)	15 (38.5)
Toplam (%)	39 (100.0)	39 (100.0)

X^2 : Fischer p:0.47

VKİ'ne göre gruplandırdığımız hastaların leptin ve ET-I düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında iki parametre arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r:-0.21$ ve $r:-0.16$) olduğu ancak bu korelasyonun da istatistiksel anlamlılığı olmadığı (sırasıyla $p:0.18$ ve $p:0.31$) görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. VKİ'i 25 in altında ve üzerinde olan hastalarda leptin ve endotelin arasındaki korelasyon

VKİ	Leptin			
	n	r	p	
<i>Endotelin</i>	≤ 25	39	-0,21	0,18
	> 25	39	-0,16	0,31

VKİ'ne göre aralarında anlamlı bir korelasyon bulamadığımız serum leptin ve endotelin seviyelerinin yaşla nasıl değiştiği karşılaştırıldı. VKİ'leri 25 ve altında olanlar ile üzerinde olan hastalarda yaş ile endotelin ve leptin düzeyleri arası korelasyona bakıldığında, VKİ 25'in altında olan postmenopozal kadınlarda leptinin yaşla birlikte zayıf bir pozitif korelasyon gösterdiğini (r:0,03 ve p:0,83), VKİ 25'in üzerinde olan postmenopozal kadınlarda ise yaş arttıkça leptinin azaldığı tespit edildi (r:-0,15 ve p:0,34). Elde ettiğimiz bu sonuçlar istatistiksel anlamlılığa sahip değildi. Endotelin için bakıldığında VKİ 25'in altında olan postmenopozal kadınlarda bu parametrenin yaş ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği (r:0,01 ve p:0,90), VKİ 25'in üzerinde olan postmenopozal kadınlarda ise negatif korelasyon (r:-0,16 ve p:0,30) gösterdiği görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar da yine istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 4). Eldeki bu verilerden hareketle, gruplar arasındaki hasta sayıları dengeli olduğundan VKİ 25'in üzerinde olan postmenopozal kadınlarda yaş arttıkça leptin ve endotelinin istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte belli bir oranda azaldığı görülmektedir.

Tablo 4. VKİ'ne göre yaş ile endotelin ve leptin düzeyleri arası korelasyon

	VKİ	Yaş		
		n	r	p
<i>Endotelin</i>	≤25	39	0.03	0.83
	>25	39	-0.15	0.34
Leptin	≤25	39	0.01	0.90
	>25	39	-0.16	0.30

Çalışma grubumuzda östrojen düzeyleri, VKİ'lerine göre ayırdığımız iki grupta farklı elde edilmemiştir. Bu çalışmada amaç, endometrial kalınlığı östrojen haricinde etkileyebilecek başka bir faktörün olup olmadığını araştırmaktır. Patolojik proseslerin gelişiminde leptinin vücut yağı ile diğer dokular arasındaki endojen bağlantılardan biri olabileceğinden yola çıkarak VKİ'lerine göre gruplarda E₂ ile leptinin korelasyonuna

bakıldığında her iki grupta da bu iki parametre arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r:-0,12$ ve $r:-0,18$). Elde edilen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p:0,44$ ve $p:0,25$) (Tablo 5).

Tablo 5. VKİ'ne göre leptin ve estradiol düzeyleri arasındaki korelasyon

	Leptin			
	VKİ	n	r	p
<i>Estradiol</i>	≤ 25	39	-0,12	0,44
	>25	39	-0,18	0,25

Çalışmamızın sonucunda E_2 düzeyleri gruplar arasında farklı olmadığından, leptin ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki olabileceği düşünülerek bu parametreler karşılaştırıldığında VKİ 25 ve altında olanlar ile üzerinde olanların leptin düzeyleri ile endometrial kalınlıkları arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığı bulunmuştur (sırası ile; $r: 0.04$, $r: -0.02$, $p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. VKİ'ne göre leptin düzeyleri ve endometrial kalınlık arasındaki korelasyon

	Leptin			
	VKİ	n	r	p
Endometrial kalınlık	≤ 25	39	0,04	0,78
	>25	39	-0,02	0,90

Hastaları yaşlarına göre 60 yaş ve altı ile üstü olarak gruplandırdıktan sonra VKİ'leri ile leptin, endotelin ve endometrial kalınlıklar arasındaki korelasyon değerlendirildi. Plazma leptin konsantrasyonu ile VKİ arasında özellikle 60 yaş ve altındaki hastalarda kuvvetli bir pozitif korelasyon ($r: 0,52$ ve $p< 0,05$) olduğu görüldü. 60 yaş ve altında VKİ arttıkça leptin düzeylerinin de anlamlı olarak arttığı saptandı. Endotelin ve VKİ arasındaki korelasyona bakıldığında hem 60 yaş ve altında hem de 60 yaş üzerinde pozitif bir korelasyon elde edilmiş olmasına rağmen (sırasıyla $r: 0,03$ ve $r:$

0,16) bu sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Leptinin tersine VKİ'ne göre 60 yaş üzerindeki korelasyon 60 yaş altına göre daha belirgindi. 60 yaş üzerindeki hastalarda VKİ ile leptin arasında yine pozitif korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Endometrial kalınlık ve VKİ'ni postmenopozal hastalarda yaşa göre karşılaştırdığımızda hem 60 yaş ve altında hem de 60 yaş üzerinde her iki parametre arasında kuvvetli bir korelasyon olduğunu (sırasıyla $r: 0,59$ $p < 0,05$ ve $r: 0,93$ $p < 0,05$) ve bu korelasyonun da istatistiksel anlamlılığının bulunduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Yaşa göre gruplandırılan postmenopozal hastalarda leptin, endotelin ve endometrial kalınlık ile VKİ arası korelasyon

	Yaş	VKİ		
		n	R	P
Leptin	≤60	72	0,52	0,00
	>60	6	0,22	0,67
Endotelin	≤60	72	0,03	0,79
	>60	6	0,16	0,75
Endometrial kalınlık	≤60	72	0,59	0,00
	>60	6	0,93	0,00

Plazma leptin ve kan basıncı arasındaki ilişki açısından VKİ'lerine göre iki gruba ayırdığımız hastalarda HT'nu olanlar ve olmayanlar arasında plazma leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Benzer biçimde, çalışma gruplarımızda HT'nu olan ve olmayanlar arasında plazma endotelin düzeyleri değerlendirildiğinde VKİ 25'in üzerinde hipertansif olanlarda endotelin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Postmenopozal hastalarda VKİ'lerine göre hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların plazma endotelin ve leptin değerlerinin karşılaştırılması

	VKİ	HİPERTANSİYON				t	P
		Var		Yok			
		n	(X±SD)	n	(X±SD)		
Endotelin	≤25	29	30.2±15.2	10	40.9±30.9	1.4	0.16
	>25	15	31.0±12.9	24	59.6±54.3	2.4	0.02
Leptin	≤25	10	35.3±32.8	29	25.2±16.4	0.9	0.37
	>25	15	45.7±13.2	24	47.4±21.4	0.3	0.77

Çalışmanın planlanmasında endotelin ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki olabileceği düşünüldüğünden, bu parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında, VKİ 25 ve altında olanlar ile üzerinde olanların endotelin düzeyleri ile endometrial kalınlıkları arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığı bulunmuştur (sırası ile; r: -0.24, r: -0.02, p>0.05) (Tablo 9)

Çalışmamızda VKİ 25'in üzerinde olan ve HT'u bulunan grupta endotelin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmasına rağmen endometrial kalınlık ve endotelin düzeyleri HT'u olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında her iki parametrenin iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona sahip olmadığı (sırası ile r: 0.01, r:0.05, p>0.05) görülmüştür.

Tablo 9. VKİ'ne göre endotelin düzeyleri ile endometrial kalınlık arasındaki korelasyon

	Endotelin			
	VKİ	n	R	P
Endometrial kalınlık	≤25	39	-0,24	0,13
	>25	39	-0,02	0,90

Bu çalışmada endometrial kalınlık için eşik değer 5 mm kabul edilerek ultrasonografik ölçümlerde endometrium çift duvar kalınlığı 5 mm'nin üzerinde olan hastalara probe küretaj uygulanmıştır. Hastalar VKİ'lerine göre iki gruba ayrıldıktan

sonra probe küretaj sonuçları değerlendirildiğinde toplam 28 hastaya probe küretaj uygulandığı, bunların 12'sinin VKİ'nin 25'in altında, 16'sının ise VKİ'nin 25'in üzerinde olduğu görülmüştür. Küretaj materyallerinden sadece birinde endometrial hiperplazi tespit edilmiş olup hasta VKİ 25'in üzerinde olan gruptadır. Diğer tüm örnekler benign patoloji olarak rapor edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Endometrium kalınlıkları 5mm'nin üzerinde olan hastaların biopsi sonuçları

Hasta no	VKİ	Endometrial kalınlık (mm)	Biopsi sonucu
1	≤ 25	5.3	Sekretuar endometrium
2	“	5.4	Endometrial biyopsi
3	“	6.1	Proliferatif endometrium
4	“	5.2	Endometrial polip
5	“	5.9	Proliferatif endometrium
6	“	6.0	Atrofik endometrium
7	“	7.0	Atrofik endometrium
8	“	6.2	Proliferatif endometrium
9	“	5.7	Atrofik endometrium
10	“	5.4	Proliferatif endometrium
11	“	5.2	Proliferatif endometrium
12	“	8.5	Endometrial polip
13	>25	6.0	Sekretuar endometrium
14	“	7.6	Proliferatif endometrium
15	“	9.0	Proliferatif endometrium
16	“	7.4	Sekretuar endometrium
17	“	8.0	Endometrial biyopsi
18	“	15.0	Endometrial hiperplazi
19	“	8.00	Proliferatif endometrium
20	“	7.5	Proliferatif endometrium
21	“	9.00	Endometrial biyopsi
22	“	12.0	Proliferatif endometrium
23	“	9.2	Endometrial polip
24	“	9.0	Proliferatif endometrium
25	“	21.0	Endometrial polip
26	“	8.0	Proliferatif endometrium
27	“	9.0	Proliferatif endometrium
28	“	22.0	Endometrial hiperplazi

5. TARTIŞMA

Klimakterium; kadın hayatının reproduktif döneminden sonra ovulasyonun azalarak durduğu, adetlerin de kalıcı olarak kesildiği ve yaşamın sonuna kadar devam eden, fizyolojik bir süreçtir. Kadın hayatında bu sürecin başlaması pek çok sağlık problemini yanında getirmektedir (1,2). Kanseri ve kanser öncesi lezyonlarda görülen artış da bu problemlerin bir kısmını teşkil eder. Menopozdan sonra östrojenin azalması bir takım semptomların ortaya çıkmasına ve hastalık risklerinin değişmesine yol açar (2). Postmenopozal dönemde vücuttaki yağ dağılımı santral obeziteye doğru kayar. Vücut ağırlığı ve yağ kütlesi menopozla birlikte artma eğilimindedir (78,79). Ağırlık ve mortalite arasında iyi bilinen kesin bir ilişki mevcuttur. Bütün dünyada hızla prevalansı yükselmekte olan obezite yaygın görülen DM, HT, kardiovasküler sistem hastalıkları ve kanserin neden olduğu artmış morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir (8,52).

Yaşlanma fizyolojik fonksiyonların derece derece azaldığı, bazı hormonların plazma konsantrasyonlarının değiştiği bir süreçtir. Aynı zamanda vücut kompozisyonu üzerine etkilidir ve yaşlanma sırasında zayıf vücut özelliği kaybedilir. Yaşla birlikte kas gücü azalır ve yağ doku kütlesi artar. Buna seks hormonlarındaki azalmanın neden olması muhtemeldir. Vücut yağ kütlesinde artış, dolayısıyla vücut kütle indeksinde artış ile birlikte leptinde de bir artış beklenmektedir (51,74,75). Bahsedilen bu faktörler leptinin serum seviyeleri ya da salınmasındaki değişiklikler üzerine etkili olabilir. Bu noktadan hareketle yaptığımız çalışmamızda VKİ'lerine göre 25 ve altı ile üzerinde olmak üzere iki gruba ayırdığımız postmenopozal hastalarda TG, kolesterol, FSH, LH, E₂, leptin ve ET-1 düzeyleri çalışılmıştır. Çalışılan bu parametreler VKİ'lerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında TG, kolesterol ve leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu, VKİ > 25 olan grupta TG, kolesterol ve leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Literatüre bakıldığında postmenopozal hastalarda, VKİ ile TG ve kolesterol düzeylerini karşılaştıran çalışmalar olmakla birlikte

bunların çoğunluğunu premenopozal dönem ile yapılan karşılaştırmalar oluşturmaktadır (102-105). Yapılan bir çalışmada yaş, VKİ ve potansiyel bazı değişkenlerden bağımsız olarak premenopozal dönemle karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda total kolesterol ve TG konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (103,105). Bu bulguların aksine obez ve non-obez postmenopozal hastaların karşılaştırıldığı başka çalışmalarda iki grup arasında lipid profili açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (104,106). Leptin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalardan elde edilen sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile benzer olup VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğu görülmektedir (107,108). Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan bazı çalışmalarda da VKİ'nde ve vücut yağ yüzdesinde artma oldukça serum leptin seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir (109).

Her iki cinsiyette de yaşam boyunca VKİ'nden ve diğer hormonal parametrelerden bağımsız olarak leptin seviyeleri azalma göstermektedir. Leptin seviyeleri kadınlarda erkeklere oranla VKİ artışı ile daha hızlı bir artış, yaşla da daha hızlı bir azalış gösterir (74). Literatürde leptinin yaşla arttığı, değişmediği ve azaldığına dair çalışmalar mevcut olsa da leptinin yaşla ilişkisi henüz net değildir (74). Yaşlılarda görülen birtakım problemleri oluşturan metabolik değişikliklerin yaşlılık döneminde oluşan hiperleptinemi ile ilişkili olabileceği ve birtakım problemlere yol açabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hastaları yaşlarına göre 60 yaşın altında ve üzerinde olarak gruplandırdığımızda leptin değerlerinin, VKİ'i ile her iki grupta da pozitif korelasyona sahip olduğunu gördük. Ancak elde edilen bu sonuçlar 60 yaşın altındaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı iken, 60 yaşın üzerindeki grupta anlamlı değildi. Bu sonuca göre postmenopozal dönemde belirli bir yaşa kadar VKİ ile doğru orantılı olarak artış gösteren leptin düzeylerinin geç postmenopozal dönem ile yaşlılık döneminde bu ilişkiyi kaybettiğini söyleyebiliriz (Tablo 7). Çalışmamızın başlangıcında daha homojen grupların oluşturulması amaçlanmış ise de çalıştığımız hasta gruplarında 60 yaşın üzerindeki hasta sayısının az olması (n:6) dikkat çekicidir. Bu, 60 yaşın üzerindeki postmenopozal kadınların rutin kontroller için düzenli olarak menopoz kliniklerine başvurmamalarından kaynaklanabilir. Çalışmamızda 60 yaş altındaki hasta sayısı 72 iken 60 yaş üstü hasta sayısı 6 idi. Bu nedenle 60 yaş üzerinde sonucun anlamlı çıkmaması hasta sayısının azlığına da bağlı olabilir.

Obezitenin patogenezi henüz net olarak bilinmemektedir. Adipozitlerden salgılanan bir sitokin olan leptin obezitede artar. Leptinin keşfi, obezitenin patofizyolojisi ile ilişkili çalışmaları da beraberinde getirmiştir (52). Hiperleptinemi insan obezitesinin temel özelliğidir. Total vücut yağı kütlesi, vücut yağı yüzdesi ve VKİ dolaşan leptin seviyelerinin en iyi göstergesidir (36). Çeşitli çalışmalarda leptinin; karsinogenez, tümör migrasyon ve invazyonu, anjiogenezin artması ve aromataz aktivitesinin artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (110). Patolojik proseslerin gelişiminde leptinin vücut yağı ile diğer dokular arasındaki endojen bağlantılardan biri olabileceği düşünülmektedir. Östrojenler serum leptin seviyelerinin stimülasyonundan sorumlu faktörler olabilir. Thomas ve ark. (111) östrojenlerin postmenopozal kadınlarda leptin ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak leptinin adipoz stromal hücrelerde aromataz gen promoteri olduğu ve böylece yağ dokusundaki aromataz aktivitesini regüle ediyor olabileceği ile ilgili kanıtlar mevcuttur (112). Shimizu ve ark. (60) rat ve insanlarda yapılan in vivo çalışmalarda östrojenin leptin üretimini stimüle ettiğini ve ob gen ekspresyonunun östrojen tarafından regülasyonunda bölgesel varyasyonların bulunduğunu savunmuşlardır. Ooforektomi yapılan ratlarda hem beyaz adipoz dokudan obezite gen ekspresyonu hem de leptin konsantrasyonları belirgin olarak azalmıştır. Bu etkiler östrojen ile tedavi edilen ratlarda önlenebilmiştir (60). Normal kadınlarda leptin ve östrojenin senkron ultradien fluktuasyonları foliküler faz esnasında gösterilmiştir (55). Östrojenin, leptin sekresyonunu regüle ettiğine dair çalışmalar (68) mevcut olmakla birlikte östrojenin rolü hala tartışmalıdır (109). Leptin üretiminde östrojenin rolü olduğuna dair yayınların (48) varlığına karşılık, tersini savunan ve overyan steroidlerin üretiminde leptinin etkili olduğunu ileri süren çalışmalara da rastlamak mümkündür (55,59). Tüm bu çalışmalara karşılık, VKİ arttıkça artan östrojen seviyeleri adipositenin göstergesi olabilir ancak leptin üretimi üzerine stimülatör bir faktör teşkil etmeyebilir. Lambrinoudaki ve ark. (113) yaptıkları çalışmada VKİ'ne göre sağlıklı postmenopozal kadınlarda estradiol ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir. Bizdeki sonuçlarda da, VKİ'lerine göre gruplarda E₂ ile leptinin korelasyonuna bakıldığında her iki grupta da bu iki parametre arasında negatif bir korelasyonun olduğu ancak istatistiksel bir anlamlılığın bulunmadığı görülmektedir (Tablo 5).

Postmenopozal kadınlarda VKİ'sinde artış olmakta ve bu da artmış östrojen ile sonuçlanmaktadır. Obezitenin endojen östrojen seviyelerini artırmasındaki mekanizma, adrenal steroidlerin yağ dokusundaki aromatzasyonu ve azalmış SHBG seviyeleridir (114). Adipoz dokunun dolaşan östrojen seviyeleri üzerine bilinen etkileri nedeniyle (109) adipozite ve endojen östrojenler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılagelmiştir. Özellikle postmenopozal dönemde periferal yağ dokusunda androjenlerin aromatzasyonu sonucu oluşan östrojen, vücuttaki östrojenin ana kaynağını teşkil etmektedir. Bazı çalışmalar postmenopozal kadınlarda VKİ ile östrojen seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (114). Postmenopozal kadınlarda VKİ ve estradiol, estron ve estron sülfat arasında bir ilişki olduğu, artan VKİ'leri ile birlikte de bu hastalarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (109). Lamar ve ark. (115) da bu ilişkiyi göstermekle birlikte VKİ arttıkça östrojen seviyesinin buna paralel olarak artış gösterdiğini de savunmuşlardır. Randolph ve ark. (116) VKİ ve östrojen seviyeleri arasındaki ilişkinin menopozal duruma göre değiştiğini, geç perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda VKİ artışı ile orantılı olarak artan östrojen konsantrasyonlarının premenopozal ve erken perimenopozal kadınlardaki artıştan daha fazla ve anlamlı olduğunu, bununda artmış yağ oranına bağlı olarak yükselen aromataz aktivitesinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Ancak çalışmamızda, değerlendirmeye aldığımız hasta grubu ağırlıklı olarak geç postmenopozal hastalardan oluşmasına rağmen, FSH, LH, E₂ açısından gruplar arasında VKİ'ne göre anlamlı bir fark olmadığı görölmektedir (Tablo 1). Yine literatürde obez kadınlarda zayıflara oranla FSH ve LH seviyelerinin belirgin olarak düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla (117) birlikte bizim çalışmamızda her iki grup arasında FSH ve LH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde etmiş olduğumuz bu sonuç E₂ düzeyleri arasında fark olmadığını desteklemesi yönünden önem taşımaktadır. Randolph'un (116) çalışmasında yapmış olduğu yorum doğrultusunda hastalarda VKİ'sinden başka yağ dokusundaki aromataz aktivitesinin E₂ düzeyleri üzerine daha fazla etkili olabileceği ve buna bağlı olarak bizim çalışmamızda gruplar arasındaki aromataz aktivitesinin benzerliği nedeni ile E₂ düzeylerinde bir fark tespit edemediğimiz yorumunu yapmak mümkün olabilir.

Pre ve postmenopozal dönemde östrojen fazlalığı, endometrium kalınlığını etkilemektedir. Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık artışı özellikle kanama

ile birlikte olduğunda maligniteler açısından önemli bir bulgudur. Östrojen yüksekliği endometrium kanser etyolojisinde halen güncelliğini koruyan en önemli risk faktörüdür. Postmenopozal kadınlarda VKİ arttıkça östrojenin periferal aromatisasyon yolu ile artacağı, ve bunun da endometrial kalınlığı etkileyeceği düşüncesinden yola çıkılarak VKİ daha fazla olan postmenopozal kadınlarda endometriumun daha kalın olması beklenir. Sonuçta sonografik endometrial kalınlığın obezitenin derecesi ile değişiyor olması muhtemeldir (118). Obezite ve endometrial kalınlık arasında ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Andolf ve ark. (118) asemptomatik kadınlarda kalın endometrium prevalansının yüksek olduğunu ve bunun VKİ ile korele olduğunu göstermişlerdir. Douchi ve ark da (119) yüksek VKİ ile daha kalın endometriumun ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Buna karşılık mevcut gruplarımızda VKİ'lerine göre endometrial kalınlıkları karşılaştırdığımızda her iki grupta endometrium kalınlığı 5mm'nin üzerinde olanlar ile 5 mm ve altında olanlar arasında anlamlı bir fark olmadığı için endometrial kalınlıkların VKİ'nden etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 2). Gruplar arasında E₂ seviyeleri bakımından herhangi bir fark bulunamadığı için endometrial kalınlıklar açısından da farkın tespit edilememiş olması şaşırtıcı değildir. Benzer şekilde Bosch ve ark. (120) yaptıkları bir çalışmada VKİ ve endometrial kalınlık arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Gull ve ark. (121) VKİ> 30 olan hastalarda obezite ve endometrial kalınlık arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Güven ve ark. (122) postmenopozal endometrial kanser taraması ile ilgili yaptıkları bir çalışmada endometrial kanser taramasında, endometrium kalınlığının VKİ ile değişmediğini ancak menopoza girdikten sonra geçen süre ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Bu konu ile ilgili olarak yine VKİ artışı ile birlikte yağ oranındaki ve dolayısıyla E seviyelerindeki artışın, menopozda geçen süre ile ilişkili olarak artabileceği yorumunu yapmak doğru olabilir. Gerçekten de çalışmamızda endometrial kalınlık ve VKİ'ni postmenopozal hastalarda yaşa göre karşılaştırdığımızda hem 60 yaş ve altında hem de 60 yaş üzerinde, literatür bilgisine paralel olarak, her iki parametre arasında kuvvetli bir korelasyon olduğunu ve bu korelasyonun da istatistiksel anlamlılığının bulunduğunu görmekteyiz (Tablo 7).

İnsan endometriumu leptin için hedef bir organdır (86,87). Değişik leptin konsantrasyonlarının reproduktif hedef organlara iyi bilinen etkileri (örn. overden steroid üretimi üzerine olan etkileri) endometrial transformasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu için de geçerli olabilir (86). Leptin sistemi (leptin ve reseptörü) sekretuar endometrium ve endometrial epitelyal hücre kültürlerinde gösterilmiştir (87). İmmünohistokimyasal olarak tespit edilen leptinin adipoz doku kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Leptin reseptörünün uzun fonksiyonel izoformu (OB-R_L), insan endometriumunda devamlı eksprese olmaktadır (86,89). Erken proliferatif fazda OB-R_L mRNA ekspresyonu çok düşüktür. Proliferatif faz esnasında giderek artar, midsiklusta en yüksek düzeydedir ve menstruasyona doğru azalır (89). Bu bulgular bize östrojen ve progesterinlerin endometriumda OB-R_L mRNA ekspresyonu üzerinde etkilerinin bulunabileceğini ve leptinin endometriumda intrasellüler sinyalizasyonu aktive edebileceğini düşündürür (90). Ancak in vitro çalışmalar E₂'nin OB-R_L mRNA ekspresyonu üzerine akut bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Östrojen metabolizmasında etkili olan enzim düzeyleri (aromataz ve 17 βhidroksisteroid dehidrogenaz tip II), benign hastalığa sahip uterusların endometriumu ile hastaliksız uterusların endometriumlarında belirgin olarak farklı olmasına rağmen, bunlarda OB-R_L mRNA ekspresyonu karşılaştırılabilir düzeydedir. Bu da östrojenlerin OB-R_L mRNA ekspresyonunun regülasyonunda direkt bir faktör olmadığını gösterir. Buna göre östrojenler endometrial OB-R ekspresyonunu direkt artıran bir faktör değildir (90). OB-R ekspresyonu, proliferatif faz endometriumundan eksprese olan başka bilinmeyen bir faktör tarafından muhtemelen de östrojen varlığında artırılıyor olabilir. STAT₃'ün leptinle indüklenen fosforilasyonu insan endometriumunda fonksiyonel bir OB-R ve intrasellüler sinyalizasyon yolunun varlığını gösterir (90). İnsan endometriumunda progesterinler progesteron reseptörleri yoluyla OB-R_L mRNA ekspresyonunu suprese etmektedir. Progesteronun bir taraftan in vivo leptin sekresyonunu stimüle etmesi (123) diğer taraftan da endometriumda OB-R ekspresyonunu suprese etmesi ilginçtir. Endometriumda olan sensitivitesi OB-R ekspresyonuna göre geniş bir aralıkta değişimler gösterir. İnsan endometriumunda progesteron ile leptinin etkileşimini ortaya koyabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (90).

Endometrium dışarıdan leptini alan ve bağlayan bir dokudur. Endotelial hücrelerin leptin ile stimüle olması anjiogenezi başlatır. Endometrial dokuda anjiogeneze, leptin reseptör ve ligandı tarafından kontrol edilen diferansiyasyon süreçlerindedir. Dolayısıyla leptin reseptörü, endometrial diferansiyasyonu sağlayan moleküler yolları başlatıyor olabilir (86). Endometriozisli kadınlarda, leptinin peritoneal sıvı ve serum konsantrasyonları artmıştır (88). Leptin birtakım faktörlerle stimüle olmuş stromal hücrelerde hücre viabilitesini artırmakta ve desidualizasyon (endometrial stromal hücrelerin fonksiyonel diferansiyasyon ve maturasyon) sürecini inhibe etmektedir. Leptinin çeşitli hücre döngülerinde apoptozisi düzenlediği gösterilmiştir. Leptinin apoptozis üzerine muhtemel düzenleyici etkisi ya diferansiyasyon evresi ya da apoptotik hücre döngüsünde meydana gelmektedir. Endometriozisli hastalarda artmış olan leptinin, aktive olmuş endometrial stromal hücreler üzerinde antiapoptotik etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (88).

Leptinin anjiogeneze ve kan damarı büyümesinde etkili olduğu ve leptinle stimüle olan endotelial hücrelerde belirgin anjiogeneze olduğu gösterilmiştir (89). Bu nedenle leptin, endometrium proliferasyonunda etkili olabilir ve reseptörü de herhangi bir proliferatif faktör tarafından regüle ediliyor olabilir.

Perimenopozal dönemde anovuluar siklusa bağlı olarak nisbeten daha östrojenik bir ortam oluşur ve ovulasyon gerçekleşmediği için vücutta progesteron azalır. Progesteronun endometriumu suprese edici etkisi de sözkonusu olmadığı için endometrium kalınlığı artar. Endometrium kalınlığındaki bu artış progesteronun azalması, dolayısıyla OB-R_L mRNA ekspresyonu üzerine supresyonunun ortadan kalkması nedeniyle olabilir. Bu hipotezden yola çıkarak çalışmamızda östrojen haricinde leptinin endometrial kalınlığı artırabileceğini düşünerek bu parametrelerin korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmanın sonucunda E₂ düzeylerinin gruplar arasında farklı olmaması, endometrial kalınlık ile leptin arasında yapmış olduğumuz korelasyonun daha mantıklı olmasını sağlamıştır. Ancak VKİ'ne göre leptin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit ettiğimiz gruplarımızda endometrial kalınlıklar farklı olarak bulunmamış ve endometrial kalınlık ile leptin düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 6). Literatüre bakıldığında çalışmamızın bu konu ile ilgili olarak yapılan ilk çalışma olduğu görülmektedir.

Hasta grubumuzda değerlendirdiğimiz diğer bir parametre olan ET-1 endotelial disfonksiyonun erken belirteçlerindedir (91). Başlangıçta kan damarlarının endoteliumundan üretilen peptidler oldukları düşünülse de şu anda pek çok farklı dokudan üretildikleri bilinmektedir. Prepro-ET-1 mRNA insan endometrial dokusunda mevcuttur. ET insan endometriumunun nonendotelial iki hücre tipinde; mezenkimal orijinli stromal hücreler ve glandüler epitelyumda sentezlenmektedir (92). TGF- β ve IL-1 α 'nın endometriumdan sentezlendiğini ve prepro-ET-1 sentezinin otokrin ve parakrin kontrolünde rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95,96). Hormonal faktörlerin direkt ya da birtakım başka ajanlarla birlikte her bir endometrial doku komponentinde farklı oranda prepro-ET-1 gen ekspresyonunu modifiye ediyor olması muhtemeldir (92).

Değişik hastalıklarda ve sistemlerde hem ET-1'i hem de leptini ayrı olarak değerlendiren pek çok çalışma bulunmakla birlikte literatürde bunların her ikisinin endometrium kalınlığı üzerine etkilerini ve korelasyonlarını gösteren bir çalışma mevcut değildir. ET-1 seviyelerinin; obezite ve DM gibi insülin rezistan durumlarda da arttığı gösterilmiştir (124). Obezitede artmış ET-1'in patomekanizması anlaşılamamıştır (99). Bu patolojilerin endometrium kanseri açasından risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Menopozda artan endometrial patolojiler açasından bugün için en çok üzerinde durulan görüş karşılanmamış yüksek E₂ düzeyleri olmasına rağmen, farklı mekanizmaların da bu patolojilerin gelişiminde rol alabileceği düşünölmektedir (atrofik zeminde gelişen maligniteler vb). Menopozla birlikte VKİ'nde artış olması sebebiyle geniş kabul gören görüş obezitedeki hiperöstrojenik ortamın endometriumu stimüle etmesidir. Bu çalışmadaki amaçlarımızdan birisi de postmenopozal hastalarda, endometrium üzerine, obezitenin ve endotelin sisteminin etkilerini araştırmak olduğundan, obezite ile ilişkili gen olan lep gen ürünü leptin ile endotelin ve endometrial kalınlıklar arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. ET-1'in adipoz dokudan sekrete edilen maddeler üzerine regölatör bir ajan olduğu adipokinlerden leptin ve rezistinin sentez ve salınımını kontrol ettiği bilinmektedir. Adipositlerden salınan leptin üzerine ET-1'in, bu maddenin üretilmesi yönünde stimölatör etkilerinin olduğu gösterilmiştir (125). ET-1 adipositlerde ETA reseptörleri yoluyla en az insülin kadar potent bir şekilde etkili olmaktadır. Diğer taraftan ET-1'in adipositlerde adipogenezi ve glukoz metabolizmasını da (98) etkilediği bilinmektedir. Leptinin de endotel hücrelerinden ET-1 üretilmesi üzerine stimölatör etkilerinin olduğu, leptin reseptörünün endotelial hücrelerde eksprese olduğu ve

angiogenezi başlattığı in vitro modellerde gösterilmiştir (99). Yapılan bir çalışmada yine leptin üretiminin aşırı olduğu transgenik farelerin, hiperleptinemi nedeniyle hipertansif olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (98).

Obezlerde kardiyovasküler hastalıkların artan insidansının nedenleri henüz bilinmemektedir. Artmış plazma leptin seviyeleri kardiyak hipertrofi ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada leptinin neonatal rat kardiyomyositlerinde hipertrofiyi direkt olarak indüklediği gösterilmiştir (126). Bunun altında yatan mekanizma net olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalar da kardiyak hücrelerin, dolaşan leptin için bir hedef olabileceğini göstermiştir (126). Obezlerin plazma leptin konsantrasyonlarının, hipertrofiye yol açma yeteneğinin olması ve obezlerdeki hiperleptinemi ile birlikte bazı kardiyovasküler bozuklukların görülme insidansının artmış olması, leptin ile bu problemler arasında potansiyel bir bağlantı olabileceğini düşündürür. Reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) kardiyak hipertrofi gelişmesinde önemli bir role sahip olduğu iyi bilinmektedir (127). Anjiotensin-II, norepinefrin ve ET-1 gibi hipertrofiye yol açan maddeler, kardiyak hipertrofiyi ROS'u stimüle ederek indüklerler. Yine bazı çalışmalarda leptinin endotelial hücrelerde ROS ailesini ve ET-1'i stimüle ettiği gösterilmiştir (127). Yani leptin kardiyomyositlerde hipertrofik etkisini ET-1 aracılığıyla ROS-ET-1 yolu üzerinden göstermiştir. ET-1 kardiyak myositler için en potent stimülüs olduğu ve bazı kardiyovasküler hastalıklarda plazma ve miyokardiyal dokuda ET-1 seviyeleri yüksek bulunduğu için, ET-1'in miyokardiyumda apoptozisi regüle ettiği düşünülmüştür. ET-1'in antiapoptotik etkisini mitokondrial antiapoptotik bir yoldan sağladığı, ET1'in apoptozisi doza bağımlı şekilde ETA reseptörleri yoluyla engellediği de bilinmektedir (128).

Leptinin invitro çalışmalarda potent bir vazokonstrüktör ve mitojen olan ET-1'i upregüle ettiği gerçeğinden yola çıkarak, leptinin yüksek olduğu obez hastalarda da leptin artışı ile paralel endotelin artışının olması beklenebilir. ET-1'in antiapoptotik etkilerini sağlayan sinyalizasyon yollarının ne olduğu da halen net olarak bilinmemekle birlikte bu etkinin endometrial düzeyde, apoptozis üzerine düzenleyici etkileri olduğu söylenen leptin aracılığıyla olabileceği düşünülmüştür (88,128). Çalışmamızda postmenopozal hasta grubumuzda VKİ'lerine göre ET-1 düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında bir fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 1) Yine çalışmamızda postmenopozal hastaları VKİ'lerine göre 25 ve altında olanlar ile üzerinde olanlar

şeklinde gruplandırıp leptin ve endotelin-I arasındaki korelasyona bakıldığında, iki parametre arasında negatif bir korelasyon olduğu ancak bu korelasyonun da istatistiksel anlamlılığının olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 3). Bu sonuçlar mevcut literatür bilgileri ile uyumlu olmamakla birlikte, literatürde ET-1 artışını sağlayabilecek eşik leptin değerlerinden bahsediliyor olması, çalışmamızdaki leptin düzeylerinin bu artışı sağlamak için yetersiz kaldığı anlamına gelebilir (127). Leptinden bağımsız olarak gruplarımızda VKİ'ne göre ET-1 seviyeleri ile endometrial kalınlıklar arasındaki ilişkiye baktığımızda anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 9). Leptin seviyeleri yüksek olan VKİ 25'in üzerindeki hastalarda leptin ile endometrial kalınlıklar arasında da anlamlı bir korelasyon olmadığı düşünülecek olursa ulaşılmış olduğumuz sonucun mantıklı olduğu görülmektedir.

Yaptığımız araştırmada postmenopozal hastalarda, VKİ ne göre yaş ile ET-1 düzeyleri arasında nasıl bir ilişki olduğuna bakıldığında endotelin değerlerinin her iki grupta da yaşa bağlı olarak anlamlı bir değişim göstermediği bulunmuştur (Tablo 4). Diğer taraftan hastaları 60 yaş ve altında olanlar ile 60 yaş üzerinde olanlar şeklinde farklı olarak gruplandırıp gruplar arasında VKİ ile endotelin arasındaki korelasyona baktığımızda da yine anlamlı bir ilişkiye ulaşamamıştır (Tablo 7). ET-1 seviyelerinin ve endotelin bağımlı vazokonstriktif hormon seviyelerinin insanlarda nörohümorale stimülasyonlara bağlı olarak yaşla arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (129,130). Önceki çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda gruplar arasında özellikle VKİ artışı ile paralel endotelin seviyeleri arasında anlamlı bir fark olması beklenmekteydi. Ancak gruplarımızdaki hastaların büyük çoğunluğunu sağlıklı ve ilaç kullanmayan kadınların oluşturuyor olması bu sonuca ulaşılmasında etkili bir faktör olabilir. Buradan yola çıkarak sadece obezite ve VKİ artışının endotelin artışına yol açan bir faktör olmadığı, beraberinde endotelial disfonksiyona sebep olabilecek farklı metabolik hastalıkların olması gerektiği yorumu yapılabilir.

HT endometrial kanserli kadınlarda yaygındır fakat HT'nun bağımsız bir risk faktörü olduğu konusunda net bir görüş yoktur (114). Anormal endometrial sonografik bulgular da asemptomatik ve hipertansiyon için ilaç kullanan kadınlarda yaygındır. Bu gruptaki hastaların %60'ında endometrium 5 mm veya daha kalındır ve %22'sinde endometrium heterojen görünümündedir. Literatürde normotansif hastalarla ilaç kullanmayan hipertansif hastalar arasında fark bulunamamıştır. Pardo ve ark. bunu,

hipertansif ilaçların endometrium üzerine lokal etkilerine dayandırmışlardır. Hipertansiyon kendi başına endometriumu kalınlaştırmamaktadır. Antihipertansif ilaçların hangi mekanizma ile postmenopozal endometriumu etkilediği bilinmemektedir. Pardo ve ark. bunu arteriolar dilatasyon nedeniyle doku ödemi oluşumuna bağlamıştır (131).

Yapılan başka bir çalışmada HT’u olan obez ve glukoz intoleransı mevcut olan hastalarda hiperinsülinemi ve glukoz intoleransının endometrium kalınlığının arkasında yatan muhtemel mekanizma olabileceği üzerinde durulmaktadır (132). İnsülin ovarian steroidogeneze belirgin bir role sahip olup, PKOS ve hipertekozisteki ovaryan androjen fazlalığının başlıca sebeplerindendir. İnsülinin ovaryan stromal hücrelerdeki etkisi luteinizasyonu indüklemesidir ve bu hücreleri steroidogeneze daha aktif hale getirmesidir. Androjenler endometriumda direkt ya da indirekt (periferik ve lokal aromatisasyonla östrojen biyosentezinin prekürsörü) olarak büyümeyi başlatan faktör olabilir. Androjen fazlalığı ve HT’un ilişkisi daha önce gösterilmiştir (114). Hiperandrojenemik durum da HT’u ve endometrial karsinomu başlatan faktör olabilir.

Bu bilgileri gözönünde bulundurarak çalışmamızda hastaların herhangi bir antihipertansif almıyor olması şartı aranmış ve diyabetik hastalar çalışma dışı bırakılarak değerlendirmeler yapılmıştır. Böylece hipertansif hastalarımızda endotelin ve leptinin birbirleri ile ve endometrial doku üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir (Tablo 8). VKİ’lerine göre iki gruba ayırdığımız hastalarda HT’u olanlar ve olmayanlar arasında plazma leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Hamet’e (133) göre HT; endometrial kanser riskini apoptozisi bloke ederek veya modifiye ederek hücre döngüsünün regülasyonunu etkilemek yoluyla artırmaktadır. Obez hastalarda serum leptin seviyeleri artmıştır ve kişinin VKİ ve kan basıncı ile koreledir. Agata ve ark çalışmalarında (134) esansiyel HT’u olan zayıf hastalarda ortalama kan basıncı ile serum leptin seviyeleri arasında belirgin pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ancak çalışmamızda VKİ ile leptin arasında anlamlı bir doğrusal korelasyon tespit edilir iken (Tablo 1) HT durumuna göre bir fark görülmemiştir (Tablo 8). Potent bir vazokonstriktör ve mitojen olan endotelinin serum konsantrasyonları yine obezlerde artmıştır. Endoteliumun leptin etkileri için bir hedef olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bu nedenle endoteliumdan salınan ET-1 gibi vazoaaktif maddelerin hiperleptinemi ile ilişkili HT’da rolü olabilir. Hiperleptineminin

etkilerini, endometrium bazında da ET-1 aracılığı ile gösteriyor olabileceği düşüncesi ile hipertansif postmenopozal hastalarımızda VKİ'lerine göre leptin ve endotelinin ilişkisini değerlendirilmiştir. Ancak çalışmamızda VKİ'lerine göre gruplandığımız hastalarda, ET-1 ve leptin arası korelasyona bakıldığında, iki parametre arasında negatif bir korelasyon olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (Tablo 3). Çalışma sonuçlarımızda VKİ 25'in üzerinde olan hipertansif hastalarda ET-1 seviyelerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 8). Burada da görüldüğü gibi VKİ artışı ile birlikte leptin düzeylerinde artış olması literatür ile uyumlu beklenen bir sonuçtur. Ancak VKİ artışı beraberinde mutlaka ET-1 artışına sebep olmamaktadır. Hipertansif hastalarda bile sadece VKİ'ne göre bakılacak olursa ET-1 düzeyleri artış göstermemektedir. ET-1 artışında etkili, endotelial disfonksiyona sebep olacak ek metabolik problemlerin (glukoz intoleransı, hiperinsülinemiye yol açan faktörler, vaskülopatiler vb) olaya iştirak etmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda; postmenopozal hastalarda VKİ' ndeki artışa paralel olarak lipid düzeylerinde ve leptin seviyelerinde anlamlı bir artışın olduğu tespit edilmiştir. Leptin seviyelerindeki artış özellikle 60 yaş altı postmenopozal kadınlarda VKİ ile anlamlı bir pozitif korelasyon göstermektedir. VKİ' ne göre endometrial kalınlıklar açısından fark gösteremediğimiz gruplarımızda gonadotropin ve E₂ düzeyleri açısından da anlamlı bir fark olmadığı gözönünde bulundurulacak olur ise sadece leptin yüksekliğinin endometrium üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını söyleyebilmek mümkündür. Leptin ve ET-1 arasındaki ilişki ve endotelinin endometrium üzerine olan etkileri yönünden sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır. Postmenopozal dönemde endometrium üzerine leptin ve endotelinin etkilerini araştırmak için planladığımız ve literatürde bir benzerinin bulunmadığı çalışmamıza göre, bu iki maddenin endometrium üzerine olumlu yada olumsuz bir etkisi bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak bu sonucu desteklemek ya da aksini ispat edebilmek için endometrial patolojiye (endometrial polip, hiperplazi ve kanser) sahip olgularda leptin ve endotelin seviyelerini karşılaştıran çalışmaların da yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. VKİ> 25 olan postmenopozal hastalarda TG, kolesterol ve leptin düzeyleri VKİ< 25 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).
2. E₂, FSH, LH ve endotelin düzeyleri arasında her iki grup arasında fark yoktu ($p > 0,05$).
3. Postmenopozal hastaları VKİ'lerine göre iki gruba ayırdıktan sonra endometrial kalınlıkları değerlendirildiğinde VKİ<25 olan grubun %71,8' inin, VKİ>25 olan grubun da %61,5'inin endometrium kalınlıklarının 5mm' nin altında olduğu görüldü. Endometrium kalınlıkları 5mm' nin üzerinde olan hastaların %28,2' sini VKİ 25' in üzerinde olanlar, %38,5' ini de VKİ 25' in altında olanlar teşkil ediyordu ($p > 0,05$).
4. Bu gruplarda leptin ve endotelin değerlerinin karşılıklı etkileşimlerinin değerlendirilmesi amacıyla yaptığımız karşılaştırmada aralarında negatif bir korelasyon olmasına rağmen bunun istatistiksel anlamlılığa sahip olmadığı görüldü ($p > 0,05$).
5. Leptin seviyelerinin VKİ' ne göre yaşla nasıl değiştiğine bakıldığında VKİ< 25 olan postmenopozal kadınlarda leptinin yaşla birlikte zayıf bir pozitif korelasyon gösterdiği, VKİ> 25 olanlarda ise yaş arttıkça leptinin azaldığı ancak istatistiki anlamlılığın olmadığı görüldü ($p > 0,05$).
6. 60 yaş altındaki hastalarda VKİ ve leptin konsantrasyonları arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon bulundu ($p < 0,05$).
7. Endotelinin VKİ' ne göre yaşla nasıl değiştiğine bakıldığında VKİ< 25 olan postmenopozal kadınlarda endotelinin yaş ile zayıf bir pozitif korelasyon gösterdiği, VKİ> 25 olanlarda ise negatif korelasyon gösterdiği görüldü. Genel olarak endotelin yaş arttıkça belli bir düzeyde azalma göstermesine rağmen sonuçlar anlamlı değildi ($p > 0,05$).

8. VKİ' lerinde artışla birlikte klasik bilgilere dayanılarak E₂ düzeylerinde artış beklenmesine rağmen çalışmada gruplar arasında E₂ düzeylerinde farklılık elde edilemedi. E₂ ile leptinin VKİ' lerine göre etkileşimine bakıldığında her iki grupta da leptin ve E₂ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (p>0,05).
9. Endotelinin yaşa göre VKİ ile değişimine bakıldığında hem 60 yaş altı hem de 60 yaş üstü hastalarda VKİ ile endotelin arasında anlamlı bir korelasyon gösterilemedi (p>0,05).
10. Yaşa göre endotelin ile VKİ arasındaki korelasyona bakıldığında ne 60 yaş üzerinde 60 yaş altında anlamlı bir sonuca ulaşamadı (p>0.05).
11. Endometrial kalınlık VKİ arttıkça hem 60 yaş altında hem de 60 yaş üzerinde anlamlı olarak artmaktaydı (p<0,05).
12. VKİ' lerine göre iki gruba ayırdığımız hastalarda hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar arasında plazma leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).
13. VKİ> 25 ve HT' u olan postmenopozal hastalarda endotelin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05).
14. Endometrial kalınlıkları 5mm' nin üzerinde olup probe küretaj uygulanan hiçbir hastanın histopatolojik tanılarında malign sonuç elde edilmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (1. Baskı). Güneş Kitabevi, Ankara 1996.
2. National Institutes of Health State of the Science Conference Statement: Management of menopause-related symptoms. Ann Intern Med 2005; 142 (12 Pt 1):1003-13.
3. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopausal transition. Maturitas 1995; 14:103–115.
4. Arroyo A, Yeh J. Understanding the menopausal transition and managing it's clinical challenges. Sexuality Reproduction & Menopause 2005; 3:12-17.
5. World Health Organization 1996 Research on the Menopause in the 90s. Technical Report Ser 866, Geneva, Switzerland: World Health Organization
6. Brett KM, Cooper GS. Associations with menopause and menopausal transition in a nationally representative US sample. Maturitas 2003 Jun 30; 45(2):89-97.
7. Den Tonkelaar I, Broekmans FJ, De Boer EJ et al. The Stages of Reproductive Aging Workshop. Menopause 2002 Nov-Dec; 9(6):463-4.
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (7th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005.
9. Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. Maturitas 2000 Apr 28; 35(1): 3-9.
10. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. J Clin Endocrinol Metab 1976 ; 42:629–636

11. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L et al. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 1988; 3:851–855.
12. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP et al. Decreased inhibin B secretion is associated with monotropic rise of FSH in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2742–2745
13. Burger HG, Cahir N, Robertson DM et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48:809–813
14. Burger HG, Dudley EC, Cui J et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Aug; 85(8):2832-8.
15. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999 Apr-Jun; 69(1-6):31-5.
16. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* 1950 Dec; 41(12):317-8.
17. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 1966 Sep 2;153(740):1127-8.
18. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973 Aug;9(4):294-8.
19. Zhang Y, Friedman JM, Proenca R et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 Dec 1;372(6505):425-32. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30;374(6521):479.
20. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995 Jul 28; 269(5223):543-6.
21. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995 Jul 28;269(5223):540-3

22. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. OB-R. *Cell*. 1995 Dec 29; 83(7):1263-71.
23. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM et al. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996 Jun 3;387(2-3):113-6.
24. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL et al. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998 May;76(5):1405-20.
25. Bellinger LL, Bernardis LL. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies. *Physiol Behav* 2002 Jul;76(3):431-42.
26. Sharma K, Considine RV. The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998 Jun; 53(6):1483-7.
27. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 Jul 16;224(2):522-7.
28. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996 May;2(5): 585-9.
29. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M et al. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997 Jun;3(6): 467-72.
30. Baumann H, Morella KK, White DW et al. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1996 Aug 6;93(16): 8374-8.
31. Nakashima K, Narazaki M, Taga T. Leptin receptor (OB-R) oligomerizes with itself but not with its closely related cytokine signal transducer gp130. *FEBS Lett* 1997 Feb 10; 403(1):79-82.
32. Watowich SS, Wu H, Socolovsky M et al. Cytokine receptor signal transduction and the control of hematopoietic cell development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:91-128.

33. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996 Mar 1; 97(5):1344-7.
34. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jan; 82(1):318-21.
35. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 Nov 21; 228(3):733-8.
36. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998; 54:1-30.
37. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Feb; 83(2):453-9.
38. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK et al. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997 Oct 1;100(7):1882-7.
39. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP et al Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996 Sep 15; 98(6):1277-82.
40. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R et al. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996 Nov; 45(11):1638-43.
41. Brabant G, Nave H, Mayr B et al Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Aug; 87(8):3966-70.
42. Heaney ML, Golde DW. Soluble hormone receptors. *Blood*. 1993 Oct 1;82(7):19458.
43. Ceddia RB, William Jr WN, Curi R. Comparing effects of leptin and insulin on glucose metabolism in skeletal muscle: evidence for an effect of leptin on glucose uptake and decarboxylation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:75–82
44. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115:997-1000

45. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379:632–635
46. Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43:438–442
47. Robaczyk M, Smiarowska M, Krzyzanowska-Swiniarska B. The ob gene product (leptin)-a new hormone of adipose tissue. *Przegl Lek* 1997; 54(5):348-52.
48. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE et al. The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Feb 10;106(2): 118-24.
49. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA et al. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998 Sep; 70(3):472-7.
50. Jensen MD, Moller N, Nair KS et al. Regional leptin kinetics in humans. *Am J Clin Nutr* 1999 Jan; 69(1): 18-21.
51. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000 Sep; 143(3):293-311.
52. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999 Apr 20; 130(8):671-80.
53. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996 Mar;12(3):318-20.
54. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990 Sep; 4(3):419-39.
55. Messinis IE, Milingos SD. Leptin in human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999 Jan-Feb; 5(1):52-63
56. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL et al. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997 Feb;138(2):855-8.
57. Clayton PE, Gill MS, Hall CM et al. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997 Jun;46(6):727-33.

58. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Oct; 82(10):3239-45.
59. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Sep; 81(9): 3424-7.
60. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997 Aug;154(2):285-92.
61. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997 Jul; 47(1):101-6.
62. Zachow RJ, Weitsman SR, Magoffin DA et al. Leptin impairs the synergistic stimulation by transforming growth factor-beta of follicle-stimulating hormone-dependent aromatase activity and Messenger ribonucleic acid expression in rat ovarian granulosa cells. *Biol Reprod* 1999 Oct; 61(4):1104-9.
63. Spicer LJ, Francisco CC et al. Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biol Reprod* 1998 Jan; 58(1):207-12.
64. Yu WH, Walczewska A, Karanth S et al. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland. *Endocrinology* 1997 Nov;138(11):5055-8.
65. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C et al. Synchronicity of frequently sampled, 24 h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci* 1998 Mar 3; 95(5):2541-6.
66. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Nov; 81(11):4166-9
67. Rouru J, Anttila L, Koskinen P et al. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jun; 82(6):1697-700.

68. Casabiell X, Pineiro V, Peino R et al. 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 Jun; 83(6):2149-55.
69. Tai ES, Lau TN, Ho SC et al. Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 Jun; 24(6):751-7.
70. Kristensen K, Pedersen SB, Richelsen B et al. Interactions between sex steroid hormones and leptin in women. Studies in vivo and in vitro. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 Nov;24(11):1438-44.
71. Thomas T, Burguera B, Melton LJ et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000 Oct; 49(10):1278-84.
72. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC et al. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Oct; 82(10):3267-70.
73. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2510-3.
74. Isidori AM, Strollo F, More M et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 May;85(5):1954-62.
75. Mendoza-Nunez VM, Garcia-Sanchez A, Sanchez-Rodriguez M et al. Overweight, waist circumference, age, gender, and insulin resistance as risk factors for hyperleptinemia. *Obes Res* 2002 Apr;10(4):253-9.
76. Fajardo ME, Malacara JM, Martinez-Rodriguez HG et al. Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre- and postmenopausal women. *Steroids* 2004 Jun;69(6):425-30.
77. Kastin AJ, Akerstrom V, Maness LM. Chronic loss of ovarian function decreases transport of leptin into Mouse brain. *Neurosci Lett* 2001 Sep 7;310(1):69-71.

78. Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Piaseu N et al. Change in body weight after hormone replacement therapy in postmenopausal women is dependent on basal circulating leptin. *Maturitas* 1998 Nov 16;30(3):283-8.
79. Kanaley JA, Sames C, Swisher L et al. Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: The impact of physical activity, age, and menopausal status. *Metabolism* 2001 Aug; 50(8):976-82.
80. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA et al. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998 Sep; 70(3):472-7.
81. Savelli L, De Iaco P, Santini D et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Apr;188(4):927-31.
82. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999 Nov; 34(5):1047-52.
83. Lee FY, Li Y, Yang EK et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. *Am J Physiol* 1999 Feb; 276(2 Pt 1):C386-94.
84. Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997 Jun; 4(2):211-32.
85. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A et al. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998 Nov;139(5):528-31.
86. Alfer J, Muller-Schottle F, Classen-Linke I et al. The endometrium as a novel target for leptin: differences in fertility and subfertility. *Mol Hum Reprod* 2000 Jul; 6(7):595 .
87. Gonzalez RR, Caballero-Campo P, Jasper M et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Dec;85(12):4883-8.

88. Tanaka T, Utsunomiya T, Bai T et al. Leptin inhibits decidualization and enhances cell viability of normal human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med* 2003 Jul; 12(1):95-8.
89. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H et al. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 May; 85(5):1946-50.
90. Koshiba H, Kitawaki J, Ishihara H et al. Progesterone inhibition of functional leptin receptor mRNA expression in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2001 Jun;7(6):567-72.
91. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens* 2001 Jun;14(6 Pt 2):83S-89S.
92. Economos K, MacDonald PC, Casey ML. Endothelin-1 gene expression and protein biosynthesis in human endometrium: potential modulator of endometrial blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Jan;74(1):14-9.
93. O'Reilly G, Charnock-Jones DS, Davenport AP et al. Presence of messenger ribonucleic acid for endothelin-1, endothelin-2, and endothelin-3 in human endometrium and a change in the ratio of ETA and ETB receptor subtype across the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Dec; 75(6):1545-9.
94. Schiffrin EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995 Jun; 25(6):1135-43.
95. Yanagisawa M, Inoue A, Takawa Y et al. The human preproendothelin-1 gene: possible regulation by endothelial phosphoinositide turnover signaling. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 Suppl 5:S13-7.
96. Kauma S, Matt D, Strom S et al. Interleukin-1 beta, human leukocyte antigen HLA-DR alpha, and transforming growth factor-beta expression in endometrium, placenta, and placental membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Nov; 163(5 Pt 1):1430-7.
97. Sit AS, Modugno F, Hill LM, Martin J, Weissfeld JL. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Sep; 13(9):1459-65.

98. Xiong Y, Tanaka H, Richardson JA et al. Endothelin-1 stimulates leptin production in adipocytes. *J Biol Chem* 2001 Jul 27; 276(30):28471-7.
99. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002 Apr 5; 90(6):711-8.
100. Riobo P, Fernandez Bobadilla B, Kozarcewski M et al. Obesity in women *Nutr Hosp* 2003 Sep-Oct; 18(5):233-7.
101. Martin-Du Pan RC, Giusti V. Adipose tissue: a real endocrine gland synthesizing hormones and cytokines: clinical implications. *Rev Med Suisse Romande* 2004 Mar; 124(3):171-5.
102. Kanaley JA, Sames C, Swisher L et al. Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: The impact of physical activity, age, and menopausal status. *Metabolism* 2001 Aug; 50(8):976-82.
103. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes (Lond)* 2005 Oct 25; Epub ahead of print.
104. Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S et al. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI. *Endocr J* 2002 Aug; 49(4):503-9.
105. Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. The Icarus Study Group. *Atherosclerosis* 1999 Nov 1; 147(1):147-53.
106. Mataix J, Lopez-Frias M, Martinez-de-Victoria E et al. Factors associated with obesity in an adult Mediterranean population: influence on plasma lipid profile. *J Am Coll Nutr* 2005 Dec; 24(6):456-65.
107. Tommaselli GA, Di Carlo C, Pellicano M et al. Changes of leptin levels in menopause. *Minerva Ginecol* 2001 Jun; 53 (3): 193- 8.
108. Gilliam LK, Jensen RA, Yang P et al. Evaluation of leptin levels in subjects at risk for type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2006 Mar; 26(2):133-7. Epub 2005 Dec 27.

109. Castracane VD, Kraemer GR, Ogden BW et al. Interrelationships of serum estradiol, estrone, and estrone sulfate, adiposity, biochemical bone markers, and leptin in post-menopausal women. *Maturitas* 2006 Jan 20; 53(2):217-25.
110. Goodwin PJ, Ennis M, Fantus IG et al. Is leptin a mediator of adverse prognostic effects of obesity in breast cancer? *J Clin Oncol* 2005 Sep 1; 23(25):6037-42.
111. Thomas T, Burguera B, Melton LJ et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000 Oct; 49(10):1278-84.
112. Magoffin DA, Weitsman SR, Agarwal SK et al. Leptin regulation of aromatase activity in adipose stromal cells from regularly cycling women. *Ginekol Pol* 1999 Jan; 70(1):1-7.
113. Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Panoulis C et al. Determinants of serum leptin levels in healthy postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2003 Dec; 26(12):1225-30.
114. Serdar Serin I, Ozcelik B, Basbug M, Ozsahin O, Yilmazsoy A, Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Jul 1;109(1):72-5.
115. Lamar CA, Dorgan JF, Longcope C et al. Serum sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Apr;12(4):380-3.
116. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko IV et al. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr; 89(4):1555-61.
117. Malacara JM, Fajardo ME, Nava LE. Gonadotropins at menopause: the influence of obesity, insulin resistance, and estrogens. *Steroids* 2001 Jul; 66(7):559-67.
118. Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993 Dec; 82(6):936-40.

119. Douchi T, Yoshinaga M, Katanozaka M et al. Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 Oct; 77(9):905-8
120. Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D et al. Age, weight, body mass index and endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 Feb; 75(2):181-2.
121. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Factors associated with endometrial thickness and uterine size in a random sample of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Aug;185(2):386-91.
122. Guven MA, Pata O, Bakaris S et al Postmenopausal endometrial cancer screening: is there a correlation between transvaginal sonographic measurement of endometrial thickness and body mass index. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(3):373-5.
123. Messinis IE, Kariotis I, Milingos S et al. Treatment of normal women with oestradiol plus progesterone prevents the decrease of leptin concentrations induced by ovariectomy. *Hum Reprod* 2000 Nov;15(11):2383-7.
124. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Oct; 86(10):4666-73.
125. Clarke KJ, Zhong Q, Schwartz DD et al. Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 Dec 26; 312(4):945-9.
126. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* 2003 Aug 22; 93(4):277-9. Epub 2003 Jul 31.
127. Xu FP, Chen MS, Wang YZ et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1 reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004 Sep 7;110(10):1269-75. Epub 2004 Aug 16.
128. Ogata Y, Takahashi M, Ueno S et al. Antiapoptotic effect of endothelin-1 in rat cardiomyocytes in vitro. *Hypertension* 2003 May;41(5):1156-63. Epub 2003 Mar 31.

129. White M, Courtemanche M, Stewart DJ et al. Age- and gender-related changes in endothelin and catecholamine release, and in autonomic balance in response to head-up tilt. *Clin Sci (Lond)* 1997 Oct; 93(4):309-16.
130. Goettsch W, Lattmann T, Amann K et al. Increased expression of endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase isoform II in aging arteries in vivo: implications for atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 Jan 26; 280(3):908-13.
131. Pardo J, Aschkenazi S, Kaplan B et al. Abnormal sonographic endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women: possible role of antihypertensive drugs. *Menopause* 1998 Winter; 5(4):223-5.
132. Bornstein J, Auslender R, Goldstein S et al. Increased endometrial thickness in women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep;183(3):583-7.
133. Hamet P, Richard L, Dam TV et al. Apoptosis in target organs of hypertension. *Hypertension* 1995; 26:642-648.
134. Agata J, Masuda A, Takada M et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997 Oct;10(10 Pt 1):1171-4.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Olcay AKALIN' a ait **“Postmenopozal Hastalarda Vücut KüPtle İndekslerine Göre Leptin Düzeyleri Arasındaki Farklılıklar Ve Leptin İle Endotelinin Endometrial Kalınlık Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi”** adlı çalışma, jürimiz tarafından **Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'** nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza