

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**İDİYOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ
ERKEKLERDE TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DİÜRNAL LEPTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**T.C. YÜKSEKÖĐRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ

T 91779

**GÜLDEM KİLCİLER
Dz. Tbp. Yzb.**

ANKARA - 2000

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, İç Hastalıkları Bilim Dalı tarafından Ekim 1998 tarihinde verilmiş olup çalışma 1998-2000 tarihleri arasında yapılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda plazma testosteron seviyeleri ile leptin konsantrasyonları arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir. Leptinle ilgili çalışmalar olmasına rağmen leptinin vücuttaki fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalarda testosteron seviyeleri düşük, leptin seviyeleri yüksektir. Tedavi ile testosteron seviyeleri yükseltildikten sonra leptin seviyelerinde ne gibi değişiklikler olmaktadır? Oluşan değişiklikler testosteron seviyelerinin yükselmesine mi bağlıdır, yoksa hastalığın tedavi edilmesi ile mi ilgilidir? Leptin bu hastaların tedavi aşamasında bize tedavi etkinliğini veya tedavi süresini tayin etmede bir gösterge olabilir mi?

Tezimin hazırlanması ve eğitimim süresince değerli katkıları ile beni yönlendiren, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof.Tbp.Kd.Alb. Mustafa KUTLU'ya, uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım GATA İç Hastalıkları A.D. Başkanı Sayın Prof.Tbp.Tugğeneral Atilla YALÇIN'a, GATA İç Hastalıkları B.D. Başkanı Prof.Tbp.Kd.Alb. Fikri KOCABALKAN'a, Prof.Tbp.Kd.Alb. Nurettin ÖZCAN'a, Prof.Tbp.Kd.Alb. İ.Hakkı KOÇAR'a, Prof.Tbp.Kd.Alb. Selahattin ERİKÇİ'ye, Prof.Tbp.Kd.Alb. Tahir ÜNAL'a, Doç.Hv.Tbp.Yb. Yavuz BAYKAL'a, Doç.Tbp.Yb.Kenan SAĞLAM'a, Doç.Tbp.Kd.Bnb. Bayram Koç'a, Doç.Tbp.Bnb. Refik MAS'a, Doç.Tbp.Kd.Bnb.Fatih BULUCU'ya, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb.Çağatay ÖKTENLİ'ye, tezimin hazırlanması sırasında desteğini esirgemeyen Doç.Tbp.Yb.Metin ÖZATA'ya, rotasyon yaptığım A.D. ve B.D.'ndaki tüm hocalarıma, ve örneklerin çalışılması sırasında büyük yardımlarını gördüğüm Biyokimya ve Kl.Biyokimya A.D.Bşk.lığı ve Endokrinoloji B.D.Bşk.lığına ve beni sabırla destekleyen ve her

zaman yanımda olan sevgili eşim Yrd.Doç.Tbp.Bnb.Mete KİLCİLER'e ve sabırlı oğlum
Türker'e teşekkürlerimi sunarım.

Güldem KİLCİLER

Dz.Tbp.Yzb.



İÇİNDEKİLER	SAYFA
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	15
BULGULAR	19
TARTIŞMA VE SONUÇ	36
ÖZET	41
YABANCI DİLDE ÖZET	43
KAYNAKLAR	45-55

GİRİŞ

1994 yılında Zhang ve arkadaşları şişmanlıktaki moleküler defektleri incelerken şişmanlığa yatkınlığı ile bilinen ob/ob fare türlerinde 167 amino asitten oluşan bir protein saptadılar (93). Araştırmacılar bu proteine latince zayıf anlamına gelen ‘leptos’ kelimesinden bir isim türeterek leptin ismini verdiler. Leptin, bu tarihten itibaren incelemeye alınmış ve birçok organda reseptörleri olduğu gösterilmiştir. Kanla taşınması, protein yapıda olması, hedef organlarda reseptörlerinin bulunması ve genelde endokrin hastalıklarda düzeylerinde artma veya azalma olması nedeniyle leptin bir hormon olarak kabul edilmiştir. Ancak, bazı hastalıklarda ya da fizyolojik durumlarda arttığı veya azaldığı gösterilmiş olmasına rağmen bugüne kadar leptinin fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır.

Leptinin genelde yağ dokusunda bulunması, beynin ise yağdan zengin bir organ olması ve leptin reseptörlerinin beyinde çok fazla bulunması nedeniyle, leptinin özellikle hipotalamik bölge ile ilişkisini araştırmak için bu çalışma planlanmıştır. Daha önce hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ile leptin düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmamızda, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmli (IHH) hastalarda leptin seviyelerini araştırdık. Hipogonadotropik hipogonadizmdeki patoloji hipotalamusta yada hipofizdedir. Bu hastalarda testosteron seviyeleri düşük, leptin seviyeleri yüksektir. Çünkü leptin ve testosteron seviyeleri arasında ters orantı vardır. Buna göre IHH’li hastalarda tedaviden sonra testosteron seviyelerinin yükselmesi, leptin seviyelerinin ise düşmesi beklenir. Eğer böyle ise IHH tedavisinin belli bir aşamasında serum leptin seviyelerini ölçmek bize tedavinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir mi?

GENEL BİLGİLER

Zhang ve arkadaşları 1994 yılında obezite ile direk ilişkili bir hormon bulmuşlar ve daha sonraları bu hormona leptin ismi verilmiştir (93). Leptin, vücut ağırlığının regülasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülen bir hormondur. Fakat daha sonra bu hormonun sadece obezite değil birçok patolojik durumlarla ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur.

Ob (Leptin) geninden 1994'de kopyalanan leptin; 167 aminoasitten oluşmuş, 16 kDa ağırlığında bir proteindir ve salınımı pulsatil olup plazmada serbest ve bağlı formda bulunur (93). Zayıf kişilerde leptinin büyük bir kısmı bağlı, şişmanlarda ise çoğu serbest halde bulunur (76). Leptin geninin lokalizasyonu 7q31.3: Lep-R ya da ob-R (Leptin reseptörü) geninin lokalizasyonu ise 1p31'dir. Leptinin en önemli üretim yeri beyaz yağ dokusu (3), mide fundus epiteli (4), plasenta ve koryokarsinoma dokusudur (63). Leptin bu bölgelerdeki hücrelerde ob gen tarafından m-RNA'ya kodlanarak üretilir (20). Leptinin cilt altı yağ dokusu hücrelerindeki m-RNA miktarı, viseral yağ dokusu hücrelerindeki m-RNA miktarından iki kat daha fazladır ve yağ hücresinden salınım için β adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu gereklidir.

Leptinin human koryonik gonadotropin (hCG), progesteron, human koryonik somatotropin gibi plasental bir hormon olduğu gösterilmiştir (27).

Önceleri leptinin gıda alımı ve enerji kullanımını sınırlayan yağ hücresinden köken alan bir hormon olduğu düşünülmüştür (93). Ancak daha sonra leptinin üreme dahil birçok fonksiyonunun olduğu gösterilmiştir.

Leptin, beslenmeyi ve enerji tüketimini düzenlemek için feed-back mekanizmasını kullanır(26,67,72). Yağ dokusu hücrelerindeki lipid depoları azaldığında örneğin açlıkta plazma leptini azalır ve besin alımı uyarılır. Buna karşılık yağ dokusu hücrelerindeki lipid

seviyeleri arttığında örneğin aşırı beslenme sonucunda plazma leptin seviyeleri artar ve besin alımı azalır (38).

Leptin, vücut kitlesini kontrol eder ayrıca insanda pubertenin başlangıcı için gerekli bir sinyal görevi de görür. Leptin etkisini özel reseptörleri aracılığı ile yapar. Reseptörleri hem periferde hem de MSS'de bulunur ve sitokin reseptör sınıfındadır (45,84). Leptin reseptörleri MSS'de en çok hipotalamusun arkuat nükleus ve venteromedial nükleusunda bulunur (81). MSS'de hipotalamus dışında serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus, beyin kapiller endotelyumunda da leptin reseptörleri vardır. MSS dışında; akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, adrenal bez, ovaryum, hematopoetik stem hücreler ve iskelet kası hücrelerinde de leptin reseptörleri vardır (22,49). Adiposit (5), hepatosit (17), hematopoetik hücre (23) ve pankreas adacık hücre kültürlerinde leptine karşı kapsamlı yanıtlar alınması periferik etkinin olduğunu da göstermektedir.

Hipogonadizm ve leptin reseptörü (ob-R) geninde homozigot mutasyonun birlikte bulunduğu görülmüştür. Homozigot leptin gen mutasyonu olan hastalardaki pubertenin oluşmaması santral hipogonadizmle uyumlu olup kadınlarda seksüel maturasyon için ob-R üzerinden sinyal iletinin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Heterozigot erkek ve kız kardeşlerde ise herhangi bir seksüel maturasyon defekti saptanmamıştır (65,79).

Leptin reseptörü defektif olan obez zucker cinsi farelerde GH düzeylerinin azalması büyüme üzerinde leptinin direk etkisini göstermektedir (65).

Leptinin insanda enerji depoları ve hipotalamik-pitüiter fonksiyonlar arasında kritik bir bağlantısı vardır. Leptin hipotalamusa etki ederek iştah, enerji tüketimi ve nöroendokrin akslar üzerinden fonksiyon gösterir. Leptinin enerji tükettirici ve vücut ağırlığını düzenleyici etkisi Nöropeptit Y (NPY) üzerinden olmaktadır. Biyosentetik leptin ob/ob sıçanların fenotipik anormalliklerinin tümünü düzeltir. Normal fare ve sıçanlara leptin verilmesi ise yağ depolarında belirgin azalmaya yol açmaktadır. Kemiricilerde leptin ya da leptin reseptör

genlerinin birinde meydana gelen homozigot mutasyon, doğum ağırlığı normal olduğu halde, erken başlangıçlı morbid obezite, hiperfaji, hipotermi, soğuk intoleransı ve enerji tüketiminde azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca homozigot mutasyonu olan insanlarda ise hiperkortizolemi, glukoz homeostaz bozuklukları, dislipidemi, hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite ve diğer endokrin anormallikler dikkati çekmektedir (15,38,65).

Leptin Reseptörleri

Uzun leptin reseptör izoformu, leptinin en hızlı, en güçlü etkisinin ortaya çıktığı, hipotalamusun arkuat ve paraventriküler nükleuslarında mevcuttur (44,89). Leptin; arkuat nükleusda NPY'yi, paraventriküler nükleusda TRH'yı etkiler (73). Leptin NPY'yi azaltır, azalan NPY sempatik sinir sisteminde aktivasyona, gıda alımında azalmaya ve enerji harcanmasında artmaya neden olur (73). Uzun leptin reseptör izoformu sitokin reseptörü olarak görev yapmaktadır. Leptin reseptörü yapı olarak Klas I sitokin reseptörüne benzer (84).

Kısa leptin reseptör izoformları, koroid pleksus ve beyin kapiller endotelinde gösterilmiştir (47). Koroid pleksus reseptörleri dolaşımdaki leptinin beyin omurilik sıvısına taşınmasını, kapiller endotelindeki reseptörler ise leptinin kandan direk olarak beyin interstisyumuna transportunu sağlarlar (14). 25-30 µg/L üzerindeki artışlar reseptörler doyduğu için beyin omurilik sıvısı ve beyin leptin seviyesindeki leptini daha fazla artırmazlar (14). Kısa leptin izoformları akciğer ve böbreklerde de bulunmaktadır (18).

İskelet kasında ise hem uzun hem kısa leptin reseptör izoformları bulunur. Bunların fonksiyonları bugün için tam olarak bilinmemekte ve yeni çalışmalara ihtiyaç göstermektedir(62).

İnfertilite ve Leptin

Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde obeziteye ilaveten infertilite de mevcuttur. Leptin direk ya da indirek olarak üreme fonksiyonuna etki eder (83,93). Bu farelere dışarıdan rekombinant leptin verilmesi ile plazma FSH, LH ve testosteron seviyeleri artar ve sonuçta

infertilitenin düzelmesine neden olur (16,60,79). Fakat insanlarda hipogonadizmin yüksek serum leptin seviyeleri ile beraber olduğu görülmüştür (66).

Leptin gen mutasyonunun tespit edildiği bir Türk ailedeki adultlarda morbid obezite ve hipogonadizmin beraber bulunduğu görülmüştür (82).

Puberte ve Leptin

İnsanlarda yapılan çalışmalarda pubertede her iki cinste de leptin seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur (50). Gonadotropin sekresyonunda puberte boyunca oluşan büyük değişiklikler leptinin bu dönemdeki değişikliklerine paraleldir. Bundan dolayı leptin ve gonadotropin sekresyonu arasında etkileşim olduğu düşünülmektedir (2). Barash ve arkadaşları, beslenme durumundan etkilenmeksizin leptin verilen dişi ob/ob farelerde over ve uterus ağırlığının erkek ob/ob farelerde ise testis ağırlığının arttığını bildirmişlerdir (6). Hassink ve arkadaşları leptin konsantrasyonlarının hem obez hem de obez olmayan çocuklarda yağ dokusu kitlesinden bağımsız bir şekilde pubertal gelişim evresine göre değiştiğini ve pubertenin ileri evrelerinde leptin konsantrasyonlarının azaldığını göstermişlerdir (27).

Son çalışmalarda, leptinin insanlarda ve rodentlerde pubertenin başlangıcını hızlandırdığı gösterilmiştir (2).

Böbrek Fonksiyonu ve Leptin

Fare böbreğinde önemli miktarda leptin reseptörleri gösterilmiştir. Dolaşımdaki leptinin %80'i böbrekler tarafından uzaklaştırılır (56,57). Bilateral nefrektomiden sonra leptin klirensi %80 oranında azalmaktadır.

Cinsiyet ve Leptin

Leptin seviyelerini etkileyen bir diğer faktör de cinsiyettir. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ yüzdesi, total yağ kitlesi, deri kalınlığı, yağ gibi faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra dahi, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek leptin seviyeleri olduğu görülmüştür (71).

Buna karşın erkek ve kadın arasındaki leptin seviyeleri açısından fark saptanmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur (94).

Adipoz dokunun dağılımı (viseral veya subkutan) leptin seviyeleri ile ilişkilidir (85). Subkutan yağ dokusu, viseral yağ dokusuna göre daha fazla leptin mRNA'sı ürettiği için, yağ dokusunun android tipte dağılımı daha çok periferel tipte olan jinekoid dağılıma göre daha az leptin üretimine neden olur (8,69). Premenopozal kadınlar postmenopozal kadınlardan daha yüksek leptin seviyelerine sahiptir (68).

Leptin seviyesi üzerine östrojen ve progesteron stimule edici, androjenler ise baskılayıcı rol oynarlar (68).

Seks hormonlarının sadece leptin üretiminde değil, aynı zamanda leptin rezistansının ortaya çıkışında da rol oynadıkları gösterilmiştir (7,35).

Östrojenin, in vivo ratlarda ve insanlarda leptin üretimini arttırdığı, kısa ve uzun leptin reseptör izoformları arasındaki dengeyi değiştirdiği gösterilmiştir (10,74).

Leptin bağlayıcı proteinler (LBP) ise seks hormonlarınca regüle edilir. Bu kadın ve erkekte dolaşımdaki leptin seviyelerinde farklılığa neden olabilir (52).

Açlık, Diyet ve Leptin

Açlıkta neden leptin seviyelerinin azaldığı tam olarak anlaşılamamıştır (1,52). İnsülinle ilişkisi olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (11). Diyet sonrası leptinde hızlı bir düşüş olur. Bu düşüş kadınlarda daha fazladır. Leptin seviyesinin düşmesine cevap olarak iştah artar. Bazı kişilerde leptin düşüşü daha fazla olur ve iştah artması leptin düşüşü az olan insanlara göre daha fazla olur. Bu da kilo vermek için neden bazı kişilerin diyeti sürdüremediklerinin bir göstergesi olabilir (70).

Egzersiz ve Enerji Tüketimi

Egzersiz veya enerji tüketiminin leptin ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Düzenli olarak uzun koşu yapanlarda, ya da düzenli olarak ağır egzersiz yapanlarda leptin seviyesi düşmektedir (41). Fakat aerobik gibi daha hafif egzersiz yapanlarda başka faktörlere de bağlı olarak bireylerde leptin seviyesi çok farklı olarak değişmektedir (29,35,51).

Hormonlar ve Leptin

İnsülinin, insanlarda ve ratlarda leptin seviyesini artırdığı bildirilmiştir (15,37,73,87). Sonuçta normal bireylerde açlık insülin seviyeleri ile leptin seviyeleri arasında direk bir ilişki vardır ve bu ilişki mRNA üzerinden olmaktadır (17).

Glukokortikoidler, dolaşımdaki leptin seviyesini artırır (58,87). Leptinin de glukokortikoidler üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Yani glukokortikoidler ve leptin arasında bir feed back mekanizması vardır (12). Ayrıca glukokortikoidlerin olmadığı ortamda leptinin hipofaji ve vücut ağırlığında azalma gibi santral etkilerinin silik kaldığı görülmüştür (92). Glukokortikoidlerin leptin direnci oluşturduğu ve bunun da Cushing sendromunda meydana gelen yağ birikiminden sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (52).

Hipotiroidide leptin düzeylerinin azalmasının mekanizması bilinmemektedir.

IL-1 ve TNF α gibi bazı sitokinler de leptin seviyelerini artırır (59). Malign hastalıkların terminal dönemindeki aşırı kilo kaybının artmış sitokin salınımı neticesinde leptin seviyelerinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (40).

Leptin seviyeleri ve testosteron arasında ters orantı vardır (9,34). Dışarıdan testosteron veya dihidrotestosteron verilmesi insan adipozitlerinden leptin üretimini suprese etmektedir (86).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve Leptin

İnsanlarda önceki yapılan çalışmalardan farklı olarak tedavi edilmemiş hipogonad erkeklerde leptin seviyelerinin VKİ ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (34,66).

Sigara İçimi ve Leptin

Sigara içilmesi de leptin düzeyinin azalmasına neden olur. “Sigara içimi hiperadrenerjik bir durum yaratır, bu yüzden leptin seviyesi azalır” görüşü de yapılan çalışmalarla red edilmiştir. Çünkü diğer hiperadrenerjik durumlardaki leptin düzeyleri çok değişiklikler göstermektedir (51,53,54).

Leptin Pulsatiliyesi

Leptin, pulsatil sekresyonla salınır ve bu salınım diurnal değişim gösterir (46,77,78). Gece 12.00’da ve 04.00’da pik seviyelerine çıkar öğleden sonra ise en düşük seviyelerine iner (58,77). Bu tip salınım nöroendokrin sisteme ait bir çok hormonun özelliklerindendir. Leptinin bu ritmi prolaktin, tirotropin, melatonin gibi hormonlara benzer (46,55).

Leptin, santral etki ile kemik yapımını inhibe eder (19).

İlaç kullanımı da gerek vücut kitlesini değiştirerek gerekse diğer hormonların seviyelerini etkileyerek indirek olarak leptin seviyelerini değiştirebilir (39).

TABLO I: LEPTİN SEVİYELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

LEPTİN SEVİYELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖR	LEPTİN SEVİYESİ
AÇLIK	AZALTIR
TOKLUK	ARTIRIR
AŞIRI KİLO	ARTIRIR
KADINLARDA	YÜKSEK
ERKEKLERDE	DÜŞÜK
NÖROPEPTİT Y (NPY)	ARTIRIR
SİGARA İÇİMİ	AZALTIR
GLUKOKORTİKOIDLER	ARTIRIR
BETA 3 STİMULASYON	ARTIRIR
UZUN SÜRE İNSÜLİN KULLANIMI	ARTIRIR
VÜCUT YAĞ KİTLESİNİN FAZLA OLMASI	ARTIRIR
PUBERTE (HER İKİ CİNSTE)	ARTAR
SUBKUTAN YAĞ DOKUSUNDA	FAZLADIR
VİSERAL YAĞ DOKUSUNDA	AZDIR
NEFREKTOMİ YADA BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU	ARTAR
DÜZENLİ SPOR	AZALTIR
YAĞDAN ZENGİN DİYET	ARTIRIR
SAAT 24:00 VE 04:00	EN YÜKSEK
ÖĞLEDEN SONRA	EN DÜŞÜK
HİPOTİROIDİ	AZALIR
PREMENOPAZAL KADIN	YÜKSEK
POSTMENOPAZAL KADIN	DÜŞÜK

Hipogonadotropik Hipogonadizm

İnsanda üreme fonksiyonunun başlaması ve devamı için hipotalamusdan GnRH'nın pulsatil sekresyonu gereklidir. Episodik GnRH sekresyonundaki bozukluk klinik hipogonadotropik hipogonadizmle sonuçlanır. GnRH sekresyonundaki eksiklik idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) veya Kalmann Sendromunda olduğu gibi anosmi ile beraber bulunabilir. Ya da hipotalamo hipofizer aksdaki çeşitli fonksiyonel yada yapısal lezyonların bir sonucu olabilir (32,33).

İnsanlardaki embriyonik beyin ekstrelerinde GnRH'nın en erken 4.5 haftalık iken tespit edilmesine rağmen 16 haftadan önce portal sistem ve nöronlar arasındaki fonksiyonel bileşke kurulamaz. LH ve FSH 10 haftalıkken hipofizde saptanabilir. 12 haftalık iken periferik kanda tespit edilebilir, gestasyonun ortasında pik seviyeye ulaşırlar ve gonadal negatif feed back mekanizması devreye girdiğinde gebeliğin sonuna doğru azalırlar (32,42,43).

Postnatal dönemin ilk 6-12 ayına kadar pulsatil gonadotropin sekresyonu, GnRH sekresyonu ile sağlanır. Neonatal periyodla püberte arasındaki sürede hipotalamik hipofizer aks tamamen durgundur (33).

Pübertenin nöroendokrin tetik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber GnRH seviyesinin yükselmesini takiben LH pulsasyonu indüklenir ve reproduktif aks aktive olur. Geceleri LH sekresyonunun artması ile gonadlardan her iki seks steroidleri ve inhibin salgılanır, gündüzleri ise prepubertal seviyeye iner. Böylece seksüel gelişme tamamlanır (33,43).

Yetişkinlerde gün içinde kadın ve erkeklerde gonadotropin sekresyonunda değişimler meydana gelir. Yetişkin 30 sağlıklı erkekten 24 saat boyunca 10 dakikada bir alınan kanlarda LH pulsasyonunun 2 saatte bir değiştiği görülmüştür. Normal erkeklerin %15'inde serum testosteron seviyeleri 100ng/ml'nin altındadır. Bu durumdan dolayı hipogonadotropik

hipogonadizmden şüphelenilen hastalarda sadece LH ve testosteron seviyelerine bakmak çok anlamlı değildir (33,43).

GnRH eksikliğinin belirtisi ilk önce pubertede görülür. GnRH sekresyon bozukluğu konjenital ya da akiz, tam veya parsiyel, fonksiyonel yada kalıcı olabilir. İzole GnRH yetmezliği neonatal periyotta tanınabilir. Bu hastalarda kriptorşidizm, mikropenis, düşük gonadotropin ve seks steroid seviyeleri bulunur. Fetal dönemde eksternal genitalerin ve seksüel gelişmenin erken fetal testosteron üretimine bunun da sadece hCG'ye bağlı olduğu düşünülürdü. Fakat bugün tam seksüel gelişme, eksternal genitalerin yeterli gelişmesi ve testis desensusu için geç fetal ve erken neonatal periyotta GnRH sekresyonunun gerekli olduğu tespit edilmiştir (32,33).

GnRH eksikliğinin tanısı daha sıklıkla adolesan dönemde konulur. Çünkü bu hastalarda puberte meydana gelmez ve sekonder seks karakterleri gelişmez. Hipogonadotropik hipogonadizimli erkeklerde önükoid tip (Üst vücut / alt vücut oranı 1'den küçük), kol uzunluğu bacak uzunluğundan daha uzun, ince ses ve prepubertal testisler mevcuttur. Kadınlarda ise telarj görülmez ve primer amenore mevcuttur (33,43).

Hipogonadotropik hipogonadizimli erkeklerin bir bölümünde ise semptomlar postpubertal dönemde görülür ve üreme fonksiyonunun gerilemesi ile beraber libido kaybı, impotans, oligospermi ve azospermi görülebilir. Kadınlarda ise sekonder amenore ve infertilite görülür (33).

Hipogonadotropik hipogonadizm idiyopatik olabildiği gibi hipotalamo hipofizer aksın yapısal ya da fonksiyonel bozukluğuna da bağlı olabilir. Tümörlere sekonder gelişen hipogonadotropik hipogonadizimli hastaların çoğunluğunda, gonadotropin eksikliğine ilaveten multipl pituitar hormon yetmezlikleri de vardır. Çocuklarda en çok hipogonadotropik hipogonadizm yapan tümör kraniofaringiomadır. Bu hastalarda büyümede gerileme, görme

defektleri ve diabetes insipidus bulunur. Yetişkinde en çok hipogonadotropik hipogonadizm yapan tümör prolaktin sekrete eden hipofiz tümörleridir (33,43).

Hipogonadotropik hipogonadizmin daha az görülen sebebi ise hipotalamusun bir hastalık ile infiltre edildiği durumlardır ki bunlar hemokromatozis, sarkoidozis ve histiositozistir. Bu hastalarda sıklıkla primer hastalığa bağlı semptomlar ve bulgular vardır. Kranial radyoterapide de hipotalamik ve hipofizer yetmezlik görülebilir. Bozukluğun derecesi radyasyonun derecesine ve tipine bağlıdır ve genellikle hipofizer bozukluktan çok hipotalamik bozukluk görülür çünkü hipotalamus hipofize göre daha çok radyosensitifdir (33).

Fonksiyonel GnRH yetmezliği aşırı kilo kaybı, stress ve egzersiz gibi durumlarda görülür. Genelde kadınlarda görülür ve hipotalamik amenore ile kendini gösterir. Bu durumlar düzeltildiği zaman GnRH sekresyonu yeniden başlar ve menstrüel siklus düzelir. Fonksiyonel GnRH yetmezliğinin kadınlarda klinik bulgusu amenore iken erkeklerde böyle bir klinik bulgu yoktur. Anabolik steroid kullanan atletlerde fonksiyonel tip hipogonadotropik hipogonadizm meydana gelir. Testosteron, dihidrotestosteron azalır, spermatogenezis bozulur. Bununla beraber anabolik steroid kullanım neticesinde hipotalamo hipofizer aksın suprese olması reversibldir. Steroid kullanımı bırakıldıktan sonra 16 haftaya kadar sürebilir (32,42,43).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm ve Kalmann sendromunda GnRH sekresyonunda izole bir defekt mevcuttur. GnRH'ya bağlı LH pulsasyonunda parsiyel ya da komplet eksiklik vardır. Ekzojen GnRH ile fizyolojik cevapta gonad ve hipofizin normale döndüğü görülür. Kalmann sendromunda MR'da olfaktor bulbus yokluğu ya da anormal morfolojisi görülür. Bazı çalışmacılar Kalmann sendromlu erkek hastaların %25'inde normal olfaktor bulbus olduğunu göstermişler. Kalmann sendromlu ve IHH'li hastalar anosmi varlığı yada yokluğuna göre ayrılırlar. Kalmann sendromunda anosmiye ilaveten diğer anomalilerde

bulunabilir ki bunlar yarı damak ve dudak, sinkinezi, nörosensorial sağırılık, serebellar ataksi ve renal agenezisdir (33).

İzole GnRH yetmezliğinin akiz formunda (adult başlangıçlı IHH), puberte normal oluşur fakat postpubertal dönemde normal testis hacmine rağmen fertilité ve libido azalması görölür. Biyokimyasal olarak bu hastalar konjenital GnRH yetmezliği olan hastalardan ayrılamazlar ve bunlarda pulsatil olmayan LH sekresyonu vardır ve buna düşük testosteron seviyeleri eşlik eder. İlaveten bu hastaların %90'ı GnRH replasman tedavisi ile normal hipotalamo-hipofizer-gonadal aksa sahip olurlar. Stres, egzersiz veya kilo kaybı gibi durumlarda da GnRH sekresyonunda geçici bir bozukluk meydana gelebilir. Ve geçici hipotalamik amenore meydana gelebilir. Fakat adult başlangıçlı hipotalamik hipogonadizm de farklı olarak nöroendokrin defekt kalıcıdır (33).

IHH'li olgularda pulsatil GnRH tedavisinin çekilmesinden sonra gonad fonksiyonlarının normale dönmediği görölmüştür (33).

IHH Tedavisi

IHH tedavisinde kullanılan hCG'nin (Human Chorionic Gonadotropine) etkisi LH'ya benzer. hCG, testisin leydig hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak leydig hücrelerine testosteron yaptırır. hCG tedavisine başlangıçta haftada bir kez intramuskuler yada subkutan yoldan 1000-2000 IU verilerek başlanır. Daha sonra bu doz haftada 2-3 kez uygulanır. Bu dozlar hastanın durumuna göre daha yüksek ya da daha düşük verilebilir (33).

IHH'li erkeklerde hCG tedavisinin, testosteron tedavisine avantajları vardır. Bunlardan birisi testiküler büyümedir. hCG testiküler büyümeyi sağlar. Bu özellikle prepubertal dönemdeki olgularda daha belirgindir. hCG tedavisi ile daha iyi libido ve daha az fluktuasyon gösteren testosteron seviyeleri sağlanır. Ayrıca hCG tedavisi intratestiküler testosteron üretimini uyarak spermatogenezisin başlatılır. sını sağlar (33,43).

hCG tedavisinin dezavantajları ise testosteron tedavisine göre daha pahalıdır ve daha sık enjeksiyon gerekir. Bazı hastalarda hCG tedavisi ile serum östradiol seviyeleri yükselebilir. Bu hastalarda libido azalması ve jinekomasti görülebilir. Bazı hastalarda ise hCG'ye karşı antikor gelişebilir ve hCG'nin etkisi azalır (33).

Testis hacmi 4ml.'nin altında olan pubertal gelişimini tamamlamamış olgularda spermatogenezisin başlatılması için hem LH hem de FSH tedavisi gerekir. Bu kombinasyon tedavisi ile spermatogenezis başlatıldıktan sonra tedaviye tek başına hCG ile devam edilir (33,43).

Testis hacmi 4ml.'nin üzerinde olan prepubertal dönemdeki parsiyel gonadotropin yetmezliği olan hastalarda tek başına hCG tedavisi ile spermatogenezis sağlanabilir. Bu tedavi yeterli olmaz ve fertilité sağlanamazsa hMG (Human Menopausal Gonadotropine) tedaviye eklenebilir. Haftada 3 kez 75IU intramusküler veya subkutan başlanır. Her ay spermiogram yapılır. Altı ayda yeterli sperm sayısı ve sperm parametrelerine ulaşılamazsa doz iki katına kadar çıkarılabilir (33).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda genellikle pulsatil GnRH sekresyonunda yetmezlik vardır. Bu hastalar gonadotropin tedavilerine cevap verseler bile düşük dozda uygulanan pulsatil GnRH tedavisi bu hastalar için daha fizyolojik bir tedavidir (33,43).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Bilim Dalında Ekim 1998-Ocak 2000 tarihleri arasında 14 idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmlili hasta ve hipogonadizm hikayesi olmayan, normal fizik muayene bulguları olan normal serum FSH, LH, testosteron seviyelerine sahip olan ve başka bir endokrinolojik veya kronik hastalığa ait hikaye ve bulguları olmayan 6 kontrol grubu olgusunda çalışılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 20(18-21) olup tüm hastalarda önceden teşhis edilmiş idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm vardı. IHH'li hastaların vücut kitle indekslerinin ortalamaları 21.94 (18.9-24.1) idi. Kontrol grubunun vücut kitle indekslerinin ortalamaları ise 22.41 (20.9-23.4) idi.

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı ise şu şekilde konuldu:

- 18 yaşından önce spontan pubertenin görülmemesi
- Seksüel maturasyon yokluğu
- Normal erkeklere göre serum testosteron seviyelerinin düşük olması
- FSH ve LH'nın normal seviyelerinin altında olması
- CT veya MR'da hipofizde yada hipotalamusda kitle lezyonu bulunmaması
- GnRH'ya gonadotropin cevabının bulunması
- Koklama testinin normal olması
- Normal karyotip (46xy) bulunması

Tüm hastalar takip süresince aynı diyetle tabi tutuldu.

Hastalara uygulanan diyet ise şöyle idi. Kahvaltı 7.30'da , 10.00'da ara öğün, 12.30'da öğle yemeği, 15.00'da ara öğün, 17.30'da akşam yemeği, 22.00'da ara öğün verildi. Diyetin %50'si karbonhidrat, %35'i yağ, %15'i ise protein kaynaklı idi.

Tüm olgulara GnRH testi, koku testi, cella CT si yapıldı. Ayrıca testis volümü ölçüldü. Gene tüm olguların FSH, LH, Serbest Testosteron, Total Testosteron, SHBG, DHEAS ve PRL seviyeleri ölçüldü.

Olguların testis hacimleri GATA Radyoloji A.D.'da Acuson 128xP/10 cihazı (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ile ultrasonografik olarak ölçüldü. 5 Mhz'lik lineer transduser kullanıldı. Ölçümler aynı radyoloji uzmanınca yapıldı. Testislerin elipsoid yapıda organ olması nedeniyle volümler " $\pi/6 \times \text{transvers çap} \times \text{ön-arka çap} \times \text{sefalokaudal çap}$ " formülü ile hesaplandı. Testis volümleri altı aylık testosteron tedavisi sonrasında tekrar ölçüldü.

IHH'li olguların tedavisi için hCG (2000 IU hCG; Profasi HP 2000 Human Chorionic Gonadotropin (HCG) 2000 IU, Lab. SERONA SA Aubonne, İsviçre) ve hMG (Pergonal; Human Post-Menapozal Gonadotropin (HMG), 75 IU FSH-75 IU LH SERONA S.P.A. İtalya) 6 ay süreyle haftada 3 kez IM yolla uygulandı.

Tüm olgulara tedaviden önce ve tedaviye başlandıktan 6 ay sonra venöz yol anjioket ile açıldı. Sabah 07.00'dan ertesi gün sabah 7'ye kadar saat başı 3cc kan alındı. Kanlar lityum heparin tüpe veya EDTA'lı tüpe alınıp hemen buzun içerisine konuldu daha sonra +4 santigrad derecede soğuk santrifüjde 2500 rpm'de 15 dakika çevrilip plazması ayrıldı ve sonra plazmalar -70 derecede dondurucuya konuldu.

Serum leptin seviyeleri DSL-10-23100 Human Leptin kiti (Diagnostik System Laboratories USA) ile Eliza tekniği kullanılarak ölçüldü. Tüm leptin ölçümleri aynı kişi tarafından, aynı kit ile ve aynı teknikle ölçüldü. Tahlil sensitivitesi 0.5 µg/L idi.

Leptin Ölçme Tekniği:

Yıkama (Wash) Solusyonu hazırlanması: 60 ml wash konsantre B ile 1500 ml deiyonize su ile dilue edildi.

Antibody-Enzim konjugat solusyonu hazırlanması: 50 kısım Assay Buffer E içinde bir kısım olacak şekilde dilue edildi.

Reaktifler ve örnekler oda ısısında kullanımdan önce alt üst edildi.

Stripler numaralandırıldı.

-Kuyucuklara 25 µl örnek, standart ve kontroller pipetlendi.

-Her kuyucuğa 100µl Assay Buffer E eklendi.

-İki saat shakerda oda ısısında inkübe edildi.

-350 ml yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

-Sonra 100 µl Antibody-Enzim konjugat solüsyonu eklendi.

-Shakerda 500-700 rpm’de bir saat inkübe edildi.

-350 ml yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

-Kuyucuklara 100µl TMB chromogen solüsyonu eklendi.

-Oda ısısında 500-700 rpm de 10 dakika shakerda inkübe edildi.

-Aluminyum folyo ile sarılarak ışıktan korundu.

-100µl stop solüsyonu (0.2 M Sülfirik asit) eklendi.

-30 dakika içinde 450 nm de okundu.

Hormon Ölçümleri:

Kontrol grubu ve IHH’li olguların hormon ölçümleri için sabah 8’de 5’er ml düz kan alındı. IHH’li olguların tedaviden sonraki hormon değerleri ise 6 aylık tedavi tamamlandıktan bir hafta sonra aynı şekilde alındı. FSH, LH, PRL, serbest testosteron, total testosteron, SHBG ve DHEAS ölçümleri kan örnekleri bekletilmeden hemen yapıldı. Hormon ölçümleri GATA Nükleer Tıp ABD RIA Laboratuarında yapıldı.

Serum FSH, LH, Prolaktin düzeyleri Radim Techland SA firmasının kitleri (Angleur, Belçika: FSH IRMA CT, LH IRMA CT PRL IRMA CT kitleri) kullanılarak immunoradyometrik (IRMA) ölçüm metodu ile saptandı.

Serum serbest testosteronu (ST) Diagnostik Product Corporation firmasının kiti (Los Angeles, ABD: Coat-A-Count free testosterone kits) kullanılarak solid-faz 125I RIA metodu ile ölçüldü. Serum total testosteronu (TT) Diagnostics Systems Laboratories Inc. Firmasının kiti (Webster, Teksas, ABD: Active testosterone kits) kullanılarak RIA metodu ile saptandı. DHEAS Diagnostics Systems Laboratories Inc. Firmasının kiti (Webster, Teksas, ABD: Active DHEAS kits) kullanılarak RIA metodu ile saptandı. Serum SHBG (seks hormone-binding globulin) düzeyi Radim Techland SA firmasının kiti (Angleur, Belçika: SHBG RIA 125I kits) kullanılarak RIA yöntemi ile ölçüldü.

Laboratuvarımızın normal değerleri; FSH<15mlU/ml, LH<20mlU/ml, ST: 15-45pg/ml, TT: 2.7-10.7ng/ml, SHBG: 9-38 nmol/L, DHEAS: 200-3350 pf/ml, prolaktin: 4-8ng/ml'dir.

İstatistiksel Analiz

Tedavi sonrasındaki leptin seviyelerinin tedaviden önceki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı değişip değişmediği *Cosinor analysis* istatistik programı ile yapıldı. Leptin haricindeki hormonlar, VKİ, sağ testis volümü ve sol testis volümünün tedavi sonrasındaki değişikliklerinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı ise *Wilcoxon signed, ranks tests* istatistik programı ile yapıldı.

BULGULAR

Tablo II, IHH'li hastaların tedaviden önceki değerlerini göstermektedir.

Tablo III, IHH'li hastaların tedaviden sonraki değerlerini göstermektedir.

Tablo IV, kontrol grubunun değerlerini göstermektedir.

Tablo V, IHH'li hastaların tedaviden önce saat başı leptin seviyelerini göstermektedir.

Tablo VI, kontrol grubunun saat başı leptin seviyelerini göstermektedir.

Tablo VII, IHH'li hastaların tedavinin 6. Ayındaki 24 saat, saat başı leptin seviyelerini göstermektedir.

Tablo VIII, leptin haricindeki hormonların, VKİ'lerinin, sağ ve sol testis hacimlerinin tedaviden sonraki değişikliklerinin, tedaviden öncekine göre istatistik sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 1, IHH'li her olgunun tedaviden önce ve tedaviden sonra leptin değerlerinin değişimlerini zamana göre göstermektedir.

Şekil 2, kontrol grubunun leptin değerlerinin zamana göre değişimini göstermektedir.

Şekil 3, kontrol grubunun; şekil 4, IHH'li hastaların tedaviden önce; şekil 5, IHH'li hastaların tedaviden sonraki istatistik grafikleri görülmektedir.

Şekil 6, IHH'li hastaların tedaviden önceki ve sonraki leptin değerlerinin istatistik grafiklerinin karşılaştırmasını göstermektedir.

TABLO II: İHH'Lİ HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLERİ

Sıra	İsim	Yaş	K.Yaşı	VKİ	FSH	LH	STES	TTES	SHBG	DHEAS	PRL	SAGTV	SOLTV
1	AL	21	19	20.2	0.3	0.1	1.6	2.0	42	301.1	6.3	0.88	1.15
2	SG	20	18	22.6	0.3	0.2	2.1	3.0	35	331.2	11.7	1.23	1.40
3	KL	22	18	21.3	0.3	0.1	1.9	1	41	129	9.9	0.98	1.49
4	MY	19	19	23.2	1	1.2	0.4	1.3	59	356.1	6.2	0.86	1.14
5	ÖK	21	19	19.7	0.7	0.1	2.2	3.1	51	257.5	6.7	0.40	0.92
6	MD	23	19	22.2	1	1	0.3	1.0	26	336.2	14.2	0.45	0.57
7	RS	20	18	18.9	0.7	0.3	0.2	0.4	38	249.3	11.8	1.12	1.20
8	KM	22	18	21.6	0.5	0.6	1.7	2.3	32	212	17	0.90	1.05
9	CA	22	18	23.0	1.1	0.3	2.7	2.1	62	412.1	7.2	1.17	1.02
10	SY	20	19	24.1	1.2	1.4	0.7	3.4	19	248	8.3	1.73	1.64
11	AB	21	19	23.6	2.1	1.8	1	2	44	219	5.4	1.29	1.49
12	MR	23	18	22.7	0.3	0.1	0.7	3	65	228	10	0.85	0.75
13	CY	20	18	23.3	1	2	0.5	2.3	40	318	4	0.92	0.92
14	TS	22	18	20.8	0.3	0.4	2.9	3.5	30	177	8	1.96	2.18

K.Yaşı: Kemik Yaşı, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **FSH:** Folikül Stimüle Edici Hormon, **LH:** Lüteinizan Hormon, **STES:** Serbest Testosteron, **TTES:** Total Testosteron, **SHBG:** Seks Hormon Bağlayıcı Globulin, **DHEAS:** Dehidroepiandrosteron Sülfat, **PRL:** Prolaktin, **SAGTV:** Sağ Testis Volümü, **SOLTV:** Sol Testis Volümü

TABLO III: İHH'Lİ HASTALARIN TEDAVİ SONRASI DEĞERLERİ

Sıra	İsim	Yaş	K.Yaşı	VKİ	FSH	LH	STES	TTES	SHBG	DHEAS	PRL	SAĞTV	SOLTV
1	AL	21	19	20.6	0.6	0.7	10	9	45	356	7	1.08	1.27
2	SG	20	18	21	2	3	7	12	42	452	10	1.03	1.29
3	KL	22	18	22.7	3	3	12	8	57	132	9.2	0.76	1.22
4	MY	19	19	22.6	5	3	8	7	59	360	6	1.14	1.30
5	ÖK	21	19	20.3	3	2	12	11	48	260	6.9	1.74	1.12
6	MD	23	19	21.7	4	5	8	10	40	452	14.5	0.78	0.94
7	RS	20	18	20.6	6	3	11	11	25	267	12.2	1.13	1.28
8	KM	22	18	21.9	3	3	12.3	8.7	30	167.5	15	0.99	1.08
9	CA	22	18	23.8	4.6	3	13	12.6	60	412	9	1.02	0.89
10	SY	20	19	24.6	3	2	11	13	20	350.4	8	1.59	1.43
11	AB	21	19	23.6	5	4	10	12	48	260.8	7	1.36	1.58
12	MR	23	18	21.0	2.3	4	6	9	60	475.2	12	1.04	0.97
13	CY	20	18	22.7	3	5	7	12	45	320	4.6	1.20	1.16
14	TS	22	18	19.8	2	2	6	7	38	197.5	5	2.10	2.24

K.Yaşı: Kemik Yaşı, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **FSH:** Folikül Stimüle Edici Hormon, **LH:** Luteinizan Hormon, **STES:** Serbest Testosteron, **TTES:** Total Testosteron, **SHBG:** Seks Hormon Bağlayıcı Globulin, **DHEAS:** Dehidroepiandrosteron Sülfat, **PRL:** Prolaktin, **SAĞTV:** Sağ Testis Völümü, **SOLTV:** Sol Testis Völümü

TABLO IV: KONTROL GRUBUNUN DEĞERLERİ

Sıra	İsim	Yaş	K. Yaşı	VKİ	FSH	LH	STES	TTES	SHBG	DHEAS	PRL	SAĞTV	SOLTV
1	TK	22	22	22.4	3.7	4.1	14.2	12.6	40.6	337	12.1	17.60	19.32
2	AD	20	20	23.1	3.2	4.5	16.2	9.8	27.2	417	6	19.62	20.93
3	MR	21	21	22.8	5.2	5	12.8	8.71	24.5	380.2	14.5	16.47	18.79
4	KT	19	19	20.9	4.1	2.3	15.4	10.7	31.6	192	7	18.42	20.2
5	GD	22	22	23.4	3.3	3.5	10.6	12.1	34	412	12	20.7	1982
6	YS	20	20	21.9	3.7	3.3	15.8	10.7	18.8	542	6.2	17.92	18.42

K. Yaşı: Femenik Yaşı, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **FSH:** Folikül Stimüle Edici Hormon, **LH:** Lüteinizan Hormon, **STES:** Serbest Testosteron, **TTES:** Total Testosteron, **SHBG:** Seks Hormon Bağlayıcı Globulin, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion Sülfat, **PRL:** Prolaktin, **SAĞTV:** Sağ Testis Volümü, **SOLTV:** Sol Testis Volümü

TABLO V: İHH'Lİ HASTALARIN TEDAVİDEN ÖNCE SAAT BAŞI LEPTİN SEVİYELERİ

Saat	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8	Hasta 9	Hasta 10	Hasta 11	Hasta 12	Hasta 13	Hasta 14
01.00	13.1	16.4	16.1	20.1	11.8	15.8	12.7	8.6	13.5	9.1	15.1	15.4	9.3	13.5
02.00	13.5	15.9	18.2	19.2	10.6	15.3	12.3	9.7	12.6	8.7	16.0	16.6	7.6	13.8
03.00	14.4	14.8	17.6	18.6	11.5	17.6	14.6	9.6	14.0	8.6	16.7	17.8	9.8	14.6
04.00	15.1	14.7	19.3	20.1	10.3	15.7	15.3	10.0	14.3	9.3	15.9	16.7	10.1	13.1
05.00	16.0	15.7	18.6	20.2	9.8	14.3	15.4	10.1	14.2	9.1	14.6	17.1	10.2	14.2
06.00	13.0	12.6	17.5	19.3	9.6	14.1	14.2	9.8	13.9	8.7	14.9	16.2	9.8	14.5
07.00	12.0	11.7	10.6	16.2	10.1	12.2	13.2	9.3	10.6	9.0	14.7	15.2	10.0	14.0
08.00	12.5	11.3	12.7	14.1	8.9	13.1	15.1	8.1	11.6	8.9	13.9	15.8	9.9	12.7
09.00	10.0	10.8	10.9	10.2	7.5	11.7	16.0	7.9	12.3	8.6	13.7	12.8	9.3	9.4
10.00	9.2	9.7	8.1	8.6	8.3	12.8	12.1	7.5	10.7	7.2	13.6	10.9	8.9	8.3
11.00	8.6	9.3	8.3	9.1	6.7	9.6	10.9	6.8	9.6	6.4	12.3	9.9	7.5	7.9
12.00	7.2	8.8	8.9	10.7	6.2	10.7	10.2	6.2	8.9	6.2	11.2	8.3	6.9	6.5
13.00	6.9	7.6	10.6	12.6	7.3	8.9	8.9	7.3	9.1	6.7	13.2	9.3	5.2	7.2
14.00	8.4	7.7	11.7	13.1	7.6	9.3	8.7	8.2	9.0	7.9	14.2	11.7	6.3	8.6
15.00	9.8	7.9	10.9	15.7	10.2	11.4	9.1	8.4	10.2	8.1	13.9	11.2	6.9	10.7
16.00	8.5	8.6	11.3	14.8	9.9	11.2	10.6	7.9	11.1	7.9	14.6	12.4	7.0	10.2
17.00	9.6	8.8	12.7	15.9	9.8	10.7	9.7	7.6	10.0	7.6	15.2	14.6	7.9	10.6
18.00	9.7	9.3	13.1	16.5	10.1	10.6	10.2	8.1	11.7	8.0	14.9	14.8	7.2	11.5
19.00	11.1	10.7	13.8	17.1	10.6	12.1	9.8	8.3	11.6	8.1	15.1	15.7	8.6	11.2
20.00	11.6	12.5	14.1	14.8	11.9	14.5	11.7	8.6	12.7	8.7	15.2	16.6	9.3	11.8
21.00	12.7	14.7	13.5	15.9	12.0	13.7	10.6	9.9	13.8	8.3	15.2	16.2	9.6	12.6
22.00	14.8	15.8	14.3	14.3	12.2	13.9	11.9	8.7	13.2	7.9	14.7	17.3	9.8	12.1
23.00	13.2	16.3	16.2	16.8	11.6	14.2	11.7	9.4	12.6	8.9	15.8	17.1	9.6	13.8
24.00	13.1	16.8	15.9	17.6	12.4	15.9	12.6	9.2	13.9	9.0	15.3	16.8	9.2	13.7

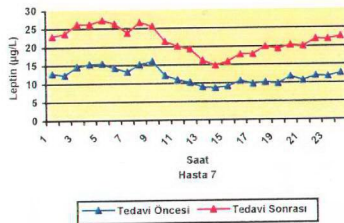
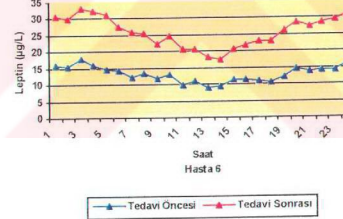
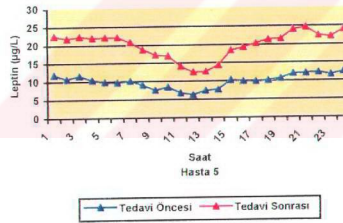
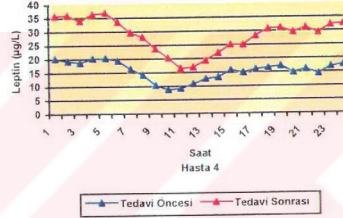
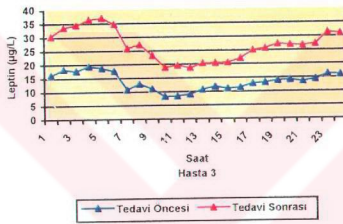
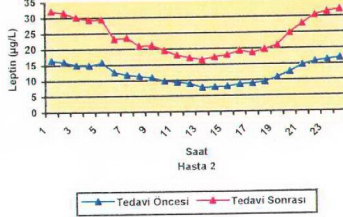
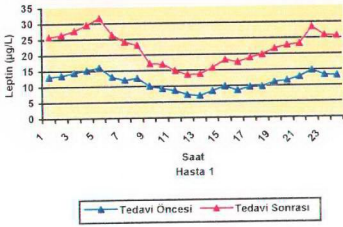
TABLO VI: KONTROL GRUBUNUN SAAT BAŞI LEPTİN SEVİYELERİ

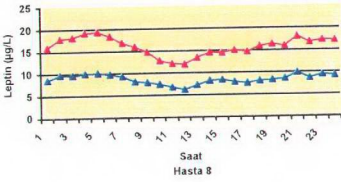
Saat	Kontrol 1	Kontrol 2	Kontrol 3	Kontrol 4	Kontrol 5	Kontrol 6
01.00	2.2	6.7	4.6	3.1	5.2	5.9
02.00	2.3	6.3	4.3	3.1	5.4	6.0
03.00	2.0	6.7	4.4	3.0	5.1	6.5
04.00	2.4	7.1	4.8	3.0	5.6	6.3
05.00	2.5	7.2	4.5	3.3	5.4	6.7
06.00	2.0	7.0	4.2	3.4	5.5	6.2
07.00	1.7	6.4	4.2	3.1	5.1	6.0
08.00	1.6	5.2	4.0	3.0	5.0	5.4
09.00	1.5	5.4	3.7	2.7	4.4	5.2
10.00	1.5	5.2	3.9	2.8	4.7	4.7
11.00	2.0	5.3	2.8	2.6	4.6	4.5
12.00	1.6	4.2	3.0	2.0	4.4	4.0
13.00	1.7	5.1	2.7	1.8	3.9	3.4
14.00	1.9	4.9	3.4	2.3	3.6	3.9
15.00	1.8	5.3	3.6	2.3	4.1	4.0
16.00	1.8	5.4	3.3	2.5	4.3	4.5
17.00	2.0	5.4	3.9	2.7	4.5	4.7
18.00	2.2	5.7	3.7	2.6	4.7	4.6
19.00	2.1	5.9	3.6	3.0	4.6	5.0
20.00	2.0	6.1	4.0	2.9	4.8	5.3
21.00	2.2	6.4	4.2	3.1	5.1	5.5
22.00	2.2	6.6	4.4	3.0	5.0	5.7
23.00	2.3	6.6	4.5	3.2	4.9	5.8
24.00	2.3	6.9	4.7	3.2	5.2	6.2

TABLO VII: İHH'Lİ HASTALARIN TEDAVİNİN 6. AYINDAKİ 24 SAAT, SAAT BAŞI LEPTİN SEVİYELERİ

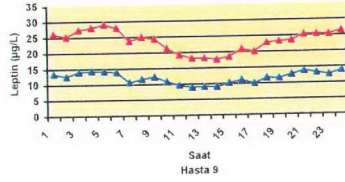
Saat	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8	Hasta 9	Hasta 10	Hasta 11	Hasta 12	Hasta 13	Hasta 14
01.00	12.8	15.7	14.2	15.6	10.7	14.7	10.2	7.3	12.7	8.6	14.2	14.6	7.6	12.6
02.00	13.0	15.7	15.4	16.7	11.2	14.6	11.3	8.2	12.6	8.3	15.6	15.2	8.3	12.7
03.00	13.4	15.3	16.8	15.3	10.8	15.2	11.6	8.6	13.4	8.9	15.3	16.6	9.2	13.9
04.00	14.5	14.6	17.2	16.2	11.7	16.3	10.9	9.2	13.8	8.7	15.9	16.5	9.3	14.5
05.00	15.7	13.7	18.4	16.7	12.3	16.7	11.9	9.3	14.9	7.1	14.7	16.5	9.3	14.5
06.00	13.4	10.6	17.3	14.2	12.5	13.2	12.1	8.6	14.1	7.6	13.2	16.9	9.7	12.7
07.00	12.2	11.9	15.2	13.3	10.6	13.4	10.6	7.6	13.2	6.2	13.4	15.2	8.6	13.0
08.00	10.6	9.6	14.6	13.8	9.8	12.4	11.6	7.9	13.4	6.3	12.1	14.6	7.3	12.1
09.00	7.2	10.3	12.3	13.4	9.7	10.6	9.6	6.9	12.1	6.3	11.6	13.2	7.5	10.6
10.00	7.8	9.8	10.7	11.6	8.6	11.7	9.3	5.3	10.6	5.9	10.7	12.6	8.2	11.6
11.00	6.3	8.7	11.2	7.3	7.3	10.8	9.2	5.4	9.7	5.7	9.3	11.7	6.3	9.3
12.00	6.4	8.3	9.8	6.2	6.2	9.7	9.1	5.8	9.2	6.0	9.7	10.6	6.2	8.7
13.00	6.9	8.9	9.7	6.7	5.3	9.3	7.3	6.2	9.1	5.4	9.8	9.3	5.0	7.6
14.00	7.4	9.6	8.7	8.9	6.7	8.2	6.1	6.4	8.7	5.4	10.9	8.7	5.7	5.3
15.00	8.5	10.1	9.6	9.3	8.2	9.1	6.8	6.1	8.3	6.2	11.2	7.6	5.9	5.8
16.00	9.1	10.7	10.7	10.1	9.3	10.7	7.2	7.2	9.8	7.2	12.4	7.5	6.3	6.7
17.00	9.3	9.8	12.3	12.3	10.5	12.2	8.1	7.1	10.1	7.4	12.6	8.9	7.3	8.9
18.00	10.2	10.4	12.5	14.2	11.2	12.3	9.7	7.9	11.2	7.9	11.9	10.6	7.9	11.6
19.00	10.7	10.3	13.4	13.9	10.9	14.1	9.5	8.1	11.7	8.2	12.8	11.2	7.7	12.7
20.00	11.2	12.4	12.8	14.7	12.2	13.9	8.6	7.4	10.9	7.5	13.2	13.6	8.2	12.6
21.00	10.6	13.1	13.2	15.2	12.6	13.7	9.4	8.2	11.6	8.4	13.0	12.9	7.8	13.1
22.00	13.7	14.6	12.9	15.0	10.2	14.6	10.1	8.1	12.3	8.5	14.1	13.7	8.4	12.7
23.00	12.7	15.3	15.2	15.3	10.5	15.1	10.2	7.9	12.8	8.7	14.1	13.9	7.2	13.0
24.00	12.6	15.4	15.0	14.9	11.6	14.9	10.0	8.0	12.6	8.6	13.9	14.0	7.9	12.9

ŞEKİL 1: İHH'LI OLGULARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI LEPTİN DÜZEYLERİ

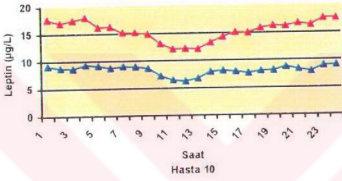




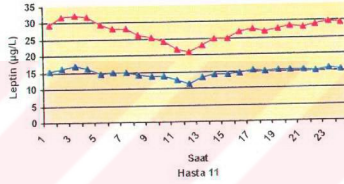
— Tedavi Öncesi — Tedavi Sonrası



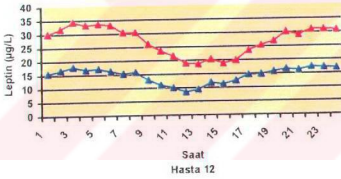
— Tedavi Öncesi — Tedavi Sonrası



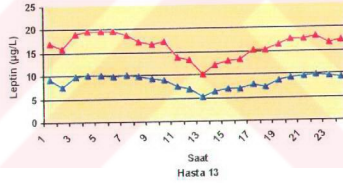
— Tedavi Öncesi — Tedavi Sonrası



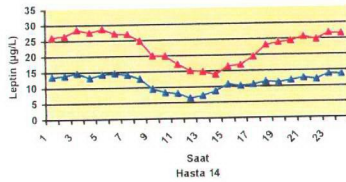
— Tedavi Öncesi — Tedavi Sonrası



— Tedavi Öncesi — Tedavi Sonrası

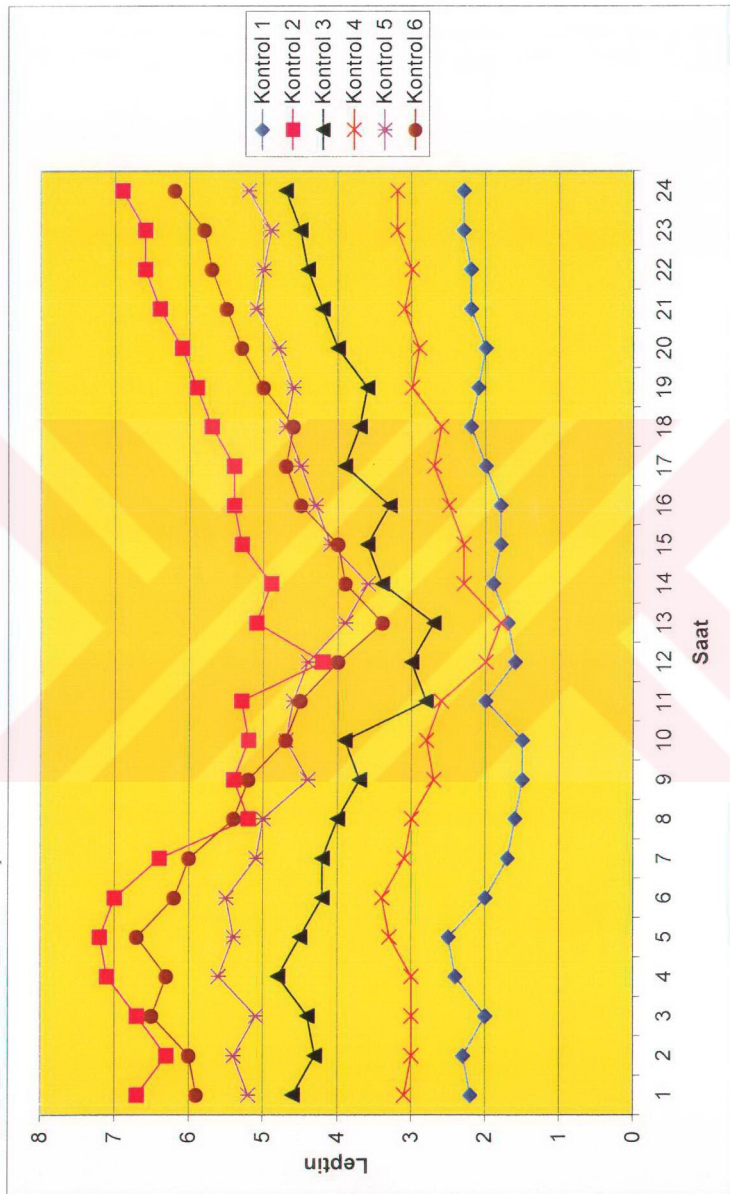


— Tedavi Öncesi — Tedavi Sonrası



— Tedavi Öncesi — Tedavi Sonrası

ŞEKİL 2: KONTROL GRUBUNUN LEPTİN DÜZEYLERİ



Çalışmanın istatistikleri 24 saatlik ritim için “Cosinor Analysis” yöntemi ile yapıldı. Plazma leptin serileri de dairesel ritmikliğe göre analiz edildi. Sinusoidal değişen diurnal trendler sinuzoidal regresyonun lineer (düzgün) azalışını temsil eden Cosinor analizi ile test edildi (88).

Cosinor analizleri yukarıda tanımlandığı şekilde Chronolab (Universidade de Vigo, Spain Bioengineering and Chronobiology Lab., <http://www.tsc.uvigo.es/BIO>) kullanılarak yapıldı. Cosinus eğrisini oluşturan MESOR (Midline estimating statistic of rhythm or rhythm-adjusted mean; ritmin tahmini ortalaması), acrophase (a measure of time, the lag from a definite reference time point; referans zamanından itibaren geçen süre (bizim çalışmamızda gece 12.00)) gibi sinusoidal regresyon parametreleri veriye uyduruldu. Bunlar açılı olarak veya uydurulmuş eğrinin MESOR’u ile maksimum konsantrasyon arasındaki fark olarak 24 saatlik periyod için ifade edilebilir. Chronolab programı kullanılarak F testi ile 0 amplitüd olumsuzluk hipotezi ile ritim saptama test edildi. PR (ritim yüzdesi) toplam model tarafından açıklanabilen toplam değişkenliğin yüzdesini göstermektedir.

Veri zaman içinde hormon değişiminin gerçek değerler yerine ortalamada olan yüzde sapmaları şeklinde ifade edildi.

Androjen replasman tedavisinden önce ve sonra alınan hipogonadik numuneler kontrol numunelerinde de hemen hemen aynı leptin sirkadian ritmiklik göstermektedir.

Şekil 3’de ise kontrol grubunun leptinlerinin ritmometrik analizinde farklılığa 5-11, 12-15 ve 18-22 saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdikleri tespit edilmiştir ($P<0.001$).

Şekil 4’de tedavi öncesinde hastaların ritmometrik analizleri görülmektedir. Burada saat 5-10, 12-15 ve 18-21 saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P<0.001$).

Şekil 5'e bakıldığında tedaviden sonra MESOR ortalamaya göre değişimler arasındaki farklılığın 6-10, 12-15 ve 19-23 saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdikleri görülmektedir ($P<0.001$).

IHH'li olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında leptin haricindeki hormonları, VKİ'leri, Sağ testis ve sol testis volümlerinin tedaviden sonraki değişiklikleri tedaviden öncekine göre anlamlı olup olmadığı Tablo VIII'deki Wilcoxon testinde görülmektedir. Tablo VIII'e göre:

Olguların VKİ'lerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($Z=3.297$, $P=0.834$).

Tedavi öncesi FSH, LH, STES ve TTES değerleri tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede değişmiştir ($Z=3.297$, $P=0.001$).

Tedavi öncesi DHEAS seviyeleri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede değişiklikler göstermiştir ($Z=2.731$, $P=0.006$).

Tedavi öncesi PRL seviyeleri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermemiştir ($Z=0.251$, $P=0.802$).

Tedavi sonrasındaki sağ testis hacimlerindeki değişiklikler tedaviden öncekine göre istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($Z=1.476$, $P=0.140$).

Tedavi sonrasındaki sol testis hacimlerindeki değişiklikler tedaviden öncekine göre istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($Z=1.099$, $P=0.272$).

Tedavi öncesindeki SHBG seviyelerinin tedavi sonrasındaki değişiklikleri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($Z=1.224$, $P=0.221$).

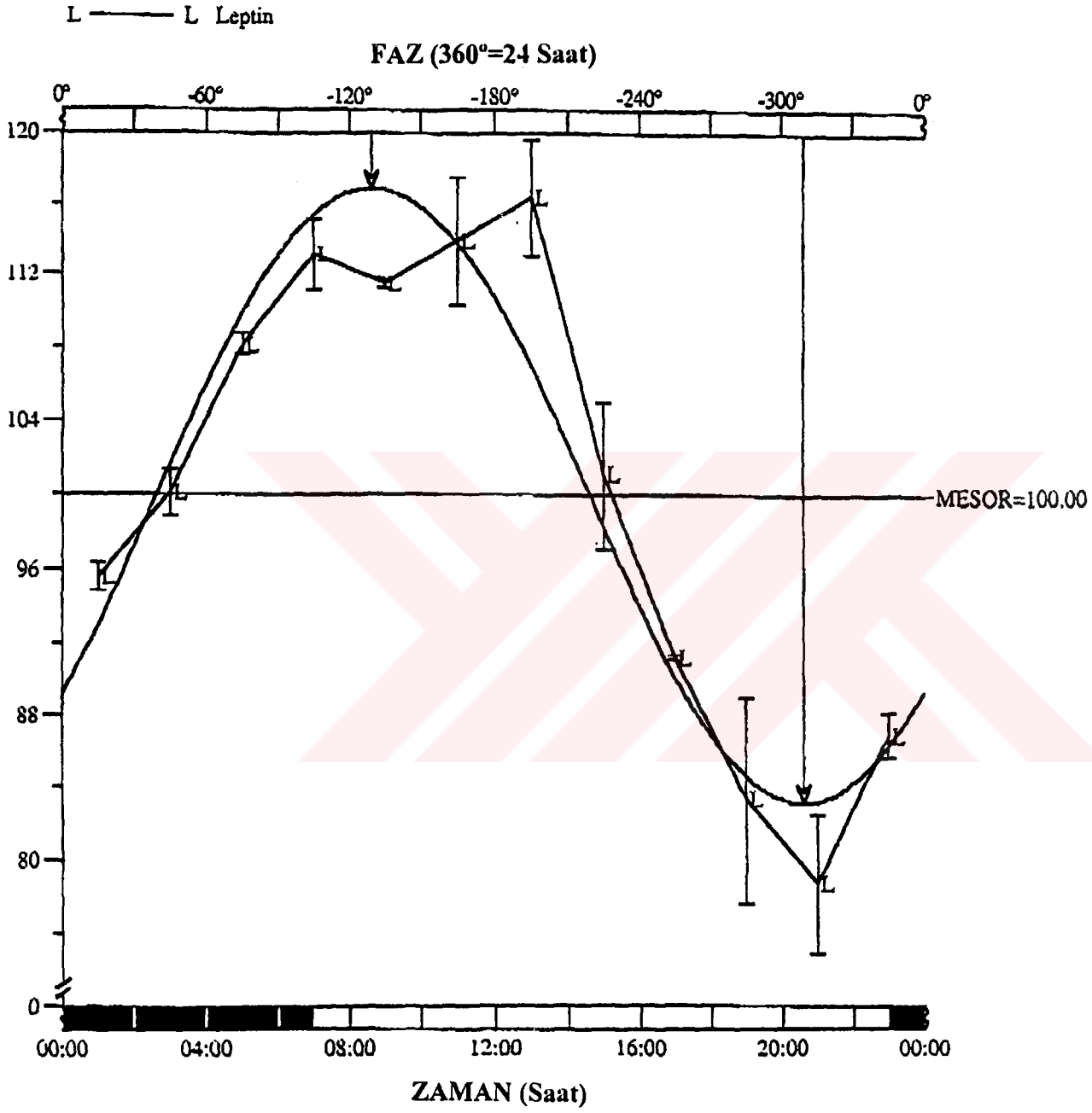
Tablo VIII: Wilcoxon Signed Ranks Test

	VKİ1 VKİ2	FSH1 FSH2	LH1 LH2	STES1 STES2	TTES1 TTES2	SHBG1 SHBG2	DHEAS1 DHEAS2	PRL1 PRL2	SATV1 SATV2	SOTV1 SOTV2
Z	0.210	3.297	3.297	3.297	3.297	1.224	2.731	0.251	1.476	1.099
Asymp.Sig. (2-tailed)	0.834	0.001	0.001	0.001	0.001	0.221	0.006	0.802	0.140	0.272

1-Tedavi öncesi değerler 2-Tedavi sonrası değerler

VKİ:Vücut Kitle indeksi, **FSH:**Folikül Stimüle Edici Hormon, **LH:**Lüteinizan Hormon, **STES:**Serbest Testosteron, **TTES:**Total Testosteron, **SHBG:**Seks Hormon Bağlayıcı Globulin, **DHEAS:**Dehidroepiandrosteron Sülfat, **PRL:**Prolaktin, **SATV:**Sağ Testis Volümü, **SOTV:**Sol Testis Volümü

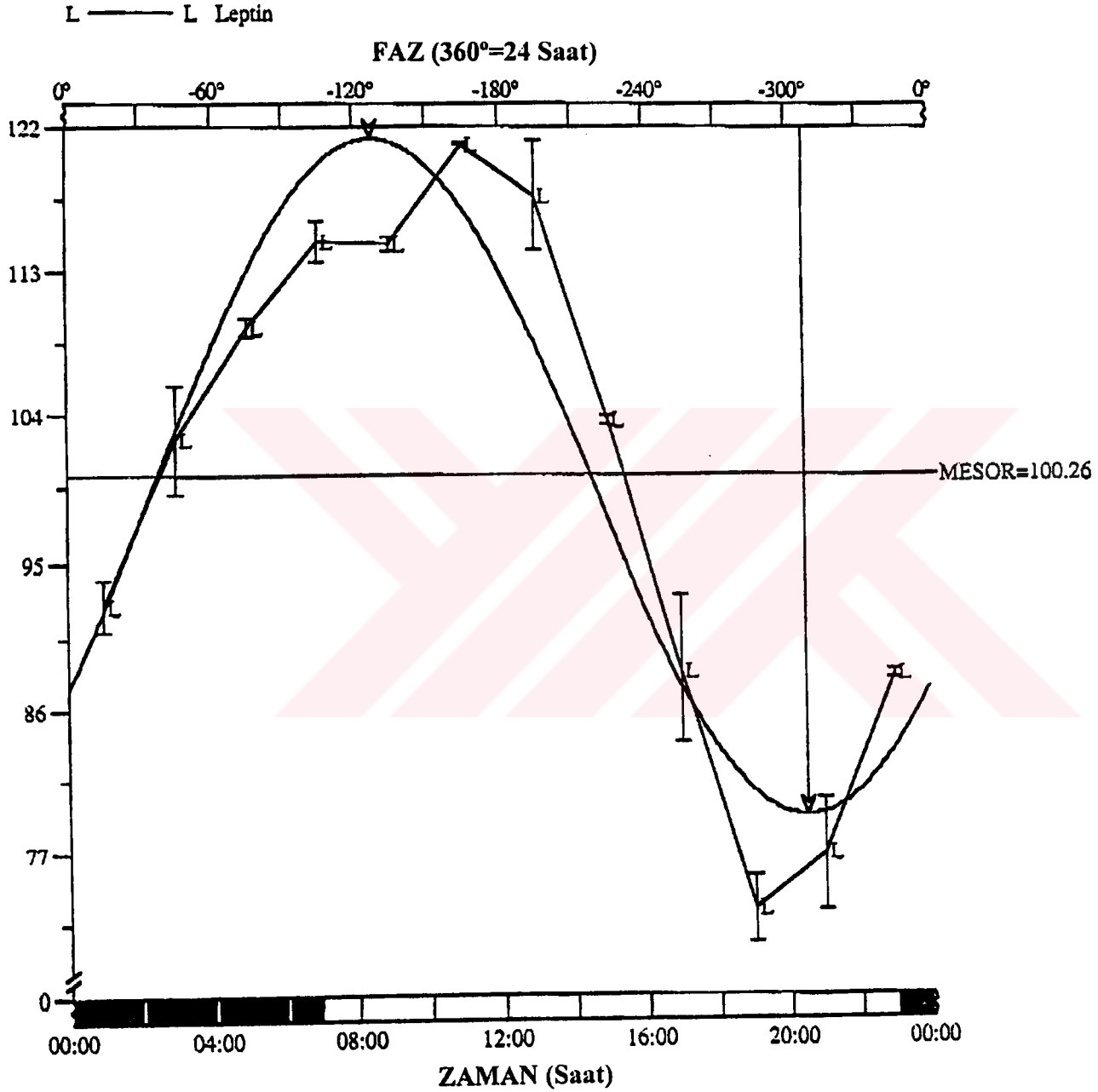
ŞEKİL 3: KONTROL GRUBUNUN LEPTİN SEVİYELERİNİN RİTMOMETRİK ANALİZİ



SINGLE COSINOR

KEY	#pts	PR	p	MESOR ± s.e.	AMP ± s.e.	ACR ± s.e.
L — L	24	89.2	<0.001	100.00 ± 0.91	16.90 ± 1.3	-129.3 ± 4.4

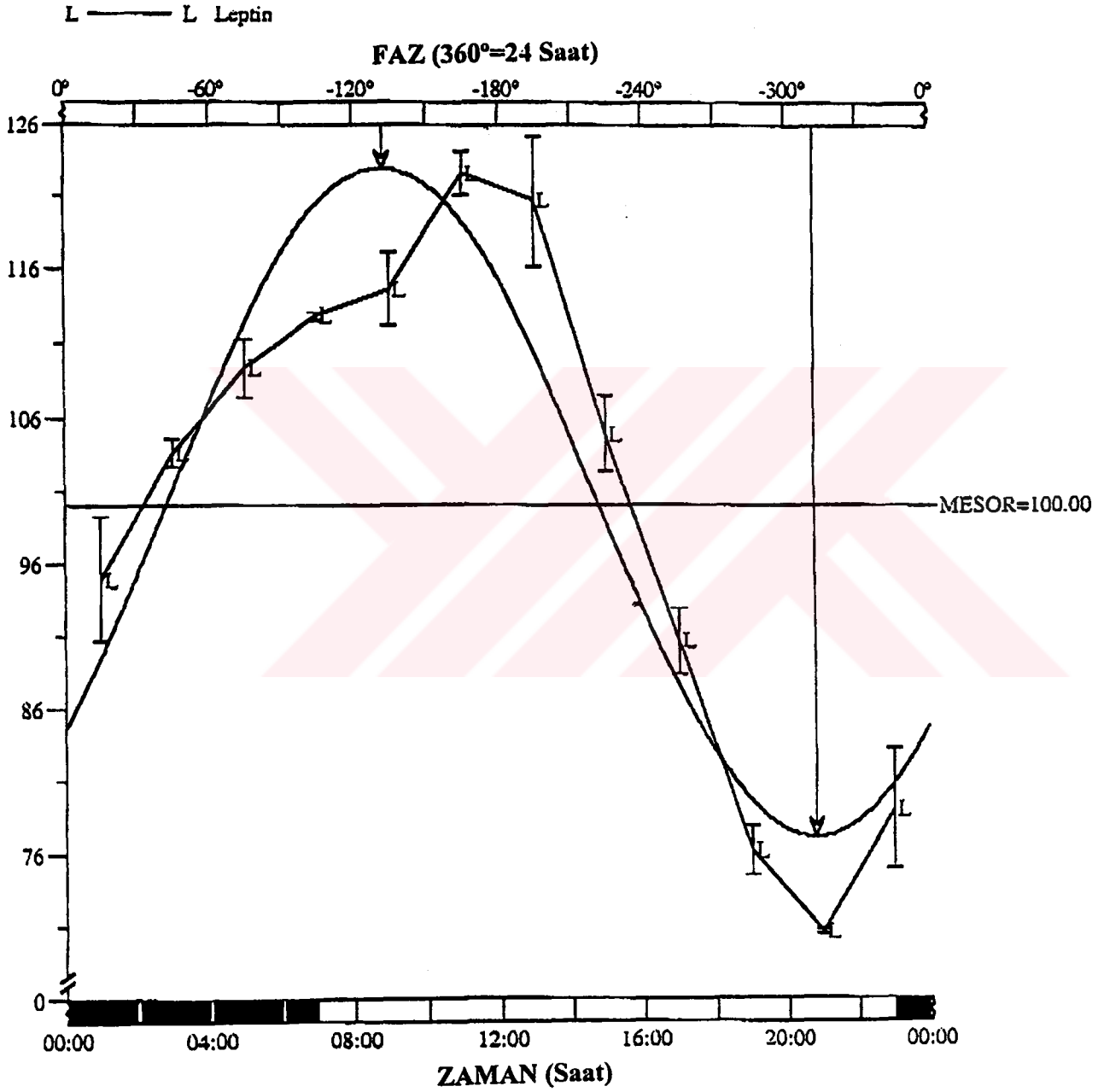
ŞEKİL 4: İHH'Lİ HASTALARIN TEDAVİDEN ÖNCEKİ LEPTİN SEVİYELERİNİN RİTMOMETRİK ANALİZİ



SINGLE COSINOR

KEY	#pts	PR	p	MESOR ± s.e.	AMP ± s.e.	ACR ± s.e.
L — L	24	90.1	<0.001	100.26 ± 1.08	21.00 ± 1.5	-127.5 ± 4.1

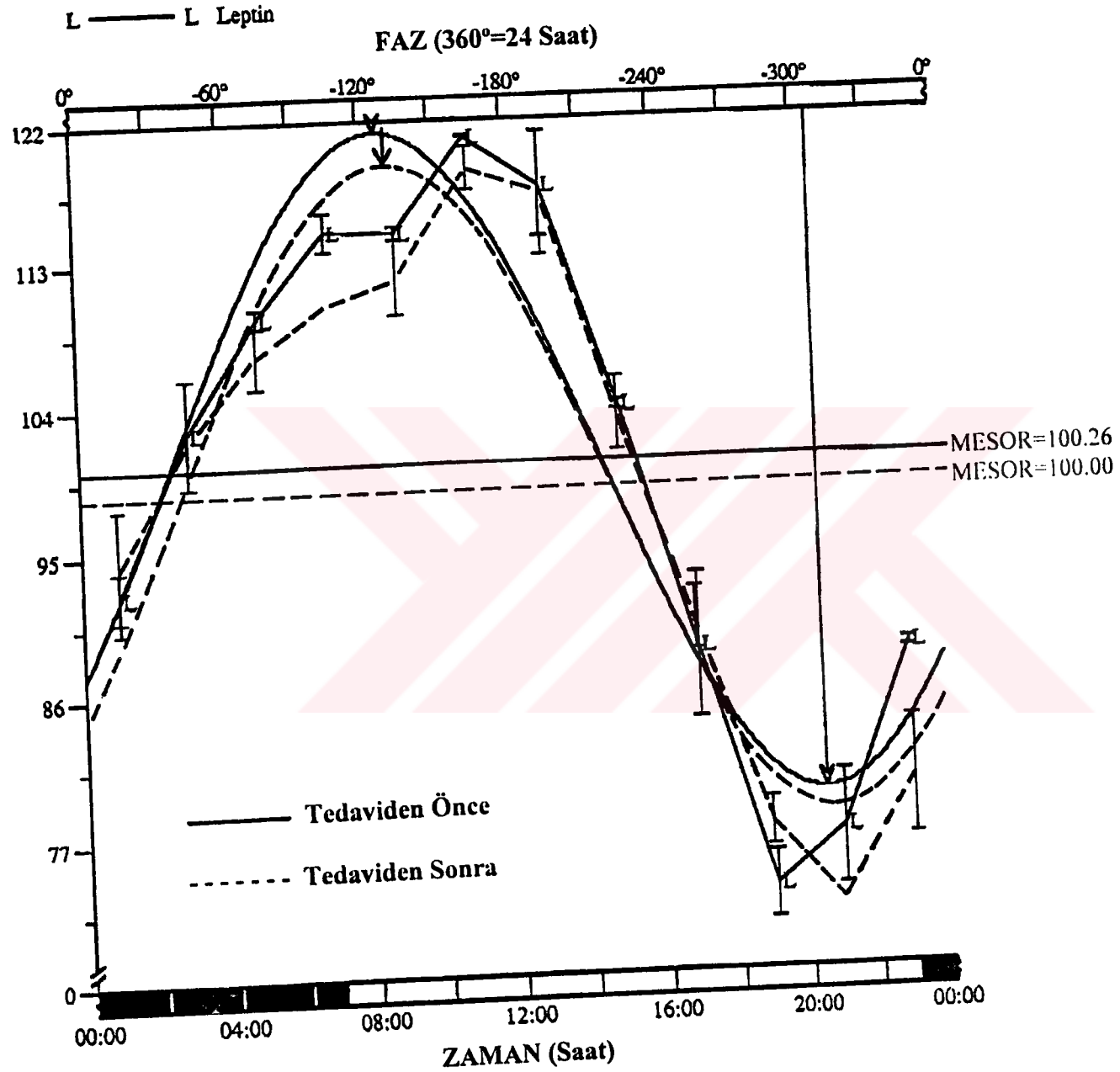
ŞEKİL 5: İHH'Lİ HASTALARIN TEDAVİDEN SONRAKİ LEPTİN SEVİYELERİNİN RİTMOMETRİK ANALİZİ



SINGLE COSINOR

KEY	#pts	PR	p	MESOR ± s.e.	AMP ± s.e.	ACR ± s.e.
L — L	24	89.3	<0.001	100.00 ± 1.22	22.89 ± 1.7	-132.0 ± 4.3

ŞEKİL 6: İHH'LI HASTALARIN TEDAVİDEN ÖNCEKİ VE SONRAKİ LEPTİN SEVİYELERİNİN RİTMOMETRİK ANALİZLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



SINGLE COSINOR

KEY	#pts	PR	p	MESOR ± s.e.		AMP ± s.e.		ACR ± s.e.	
L — L	24	90.1	<0.001	100.26	1.08	21.00	1.5	-127.5	4.1

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfertil ob/ob farelerin serum leptin seviyeleri incelendiğinde normal farelere göre serumlarında çok düşük leptin miktarları olduğu tespit edilmiştir. Leptin tedavisi ile bu farelerdeki infertilite düzeltilmiştir (16,60,61). Bu çalışma üreme için leptinin gerekli olduğu mesajını vermektedir. Çalışmamızdaki sonuçlara göre sağlıklı erkeklerin idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalarla karşılaştırıldığında leptin seviyelerinin düşük olduğu görülmektedir. Çalışmamızda IHH'li hastalarda leptin seviyelerini yüksek bulduk. Leptinin bu hastalarda yüksek bulunması hastalığın nedeni midir? yoksa sonucu mudur? IHH'li hastalarda leptin rezistansının olası nedenleri; adipositlerden aşırı leptin sekresyonu yada leptin yıkımındaki yetersizlik olabilir. Bu konuyu halen çok iyi bilmiyoruz. Bazı çalışmalarda leptin seviyelerinin serum testosteron seviyeleri ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (9,34,66). Ek olarak, testosteron, adipositlerden leptin üretimini de baskılamaktadır (86). Çalışmamızda IHH'li hastalarda tedaviden sonra testosteron seviyeleri yükselmiş beklendiği gibi leptin seviyelerinde düşme olmuştur. Bu düşme bazı saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Şekil 6'de IHH'li hastaların tedaviden önceki ve sonraki istatistik grafikleri karşılaştırıldığında; saat 5 ile 11 arasında tedavi sonrasında tedaviden öncekine göre leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir ($p<0.001$). Saat 13'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası leptin düzeyleri aynı düzeye gelmiş ve bu durum saat 19'a kadar aynı düzeyde devam etmiştir. Saat 19'dan sonra tedavi sonrasında leptin düzeyindeki düşüş 21'e kadar devam ederken bu durumun tedavi öncesinde saat 19'da tersine döndüğü gözlenmiştir. Bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). MESOR ortalamalarına bakıldığında tedavi sonrasında 0.26 birimlik bir düşüş gözlenmiştir.

Obez erkeklerdeki bazal ve LH ile uyarılmış androjen seviyelerinin, obezite derecesi ile paralel olarak azaldığı bildirilmiştir. LH stimulasyonuna bozuk androjen cevabın 17-OH-progesteronun testosterona dönüştürülmesindeki enzimatik bozukluktan kaynaklandığı bildirilmiştir (31). Çünkü leydig hücrelerinde fonksiyonel leptin reseptörleri tespit edilmiştir. Bu yüksek serum leptin konsantrasyonlarının leydig hücresi üzerine direk inhibitör etki yaptığını göstermektedir (31,13). Bizim çalışmamızda da IHH'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek leptin seviyeleri ve düşük androjen seviyeleri saptanmıştır. Sonuçlarımız bu çalışmalardaki sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Serum leptin seviyeleri yüksek olan hastalardaki testosteronun düşük olmasının sebebi bu hastalardaki SHBG seviyelerinin düşük olmasına bağlanmıştır. İnsülin, SHBG sentezinin önemli bir inhibitörüdür. Leptin seviyeleri yüksek olan hastaların insülin seviyeleri artmaktadır. IHH'li hastalarda leptin seviyeleri ve insülin seviyeleri yüksektir. Bu hastalarda yüksek insülin seviyesi düşük SHBG ile beraber bulunmaktadır. SHBG sentezinin yetersiz olması sebebiyle testosteron seviyelerinin de düşük kaldığı bildirilmiştir (24,31,36). Çalışmamızda da hasta grupta tedaviden sonra SHBG seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık.

Önceki yapılan çalışmalarda VKİ ve leptin arasında sıkı ilişki olduğu gösterilmiş olmasına rağmen hipogonad erkeklerde serum leptin seviyelerinin VKİ ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (66). Bizim çalışmamızdaki olguların VKİ'leri yaklaşık olarak benzer olduğundan tedaviden önceki ve sonraki VKİ'lerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sebepten VKİ ve leptin arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda leptin ve kortizol, testosteron, östrojen gibi diğer hormonlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Leptinin diğer hormonlar üzerine etkisinin klinik anlamı tartışmalıdır. Testosteron ve leptin arasındaki ilişki birçok çalışmalarla

gösterilmiştir. Transseksüel vakalarda (21) veya hipogonad yaşlı erkeklerde (75) vücut kitlesinden bağımsız olarak testosteron tedavisi serum leptin seviyelerini azaltmıştır. İn vitro insan adipozit kültürlerine testosteron ya da dihidrotestosteron eklenmesi kültürdeki leptin sekresyonunu %62 oranında azaltır (86). Bu çalışmalara göre testosteron, serum leptin seviyesinin negatif modülatörüdür. Diğer taraftan, önceki çalışmaların aksine Haffner ve arkadaşlarının (25) çalışması bunu doğrulamamıştır. Serum leptin seviyeleri yaşla, vücut kitlesi ile ve diğer hormonlarla değişiklikler gösterir. Serum leptin konsantrasyonları değerlendirilirken seks, yaş, vücut kitlesi ve diğer hormonlar gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Onun için biz VKİ, yaş, diğer hormonlar gibi leptin seviyelerini etkileyebilecek durumları hem IHH'li hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında hem de kontrol grubunda inceledik.

Bizim IHH'li vakalarımızda tedaviden önce yüksek serum leptin seviyeleri, düşük serum testosteron seviyeleri ile beraber bulunmakta idi. M. Özata ve arkadaşları (66) yaptıkları çalışmada tedavilerinin 3. ayında serum leptin seviyelerinde anlamlı değişiklikler bulmamışlardır. T.Ogura ve arkadaşlarının (64) yaptıkları çalışmada ise IHH'li tek olgularında tedavinin 3. ayında serum leptini aşamalı olarak azalırken, serum testosteron seviyesi aşamalı olarak artmış ve sonunda VKİ'leri aynı seviyedeki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubundakilerin leptin seviyelerine düşmüştür. 1997 yılında yapılan bir çalışmada serum leptin seviyeleri hipogonad hastalarda $18.8 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$, testosteron tedavisinden sonra $3.7 \pm 1.5 \mu\text{g/L}$, kontrol grubunda ise $4.0 \pm 2.0 \mu\text{g/L}$ olduğu bulunmuştur (9). Aynı yıl yapılan benzer bir çalışmada serum leptin seviyeleri hipogonadlarda $12.35 \pm 2.93 \mu\text{g/L}$, tedavinin 4. ayında $4.61 \pm 1.02 \mu\text{g/L}$ ve kontrol grubunda $4.28 \pm 0.5 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir (34).

Bu çalışmalar için alınan kan günün sadece belli bir saatinde bir kez alınmıştır. Oysa leptin seviyeleri gün içinde değişmekte ve diüurnal bir ritm göstermektedir (79). Bu nedenle biz çalışmamızda leptin seviyelerine bakmak için 24 saat süresince saat başı kan aldık ve leptin seviyelerine baktık. Bizim sonuçlarımıza göre ise tedaviden önceki ve sonraki leptin seviyeleri karşılaştırıldığında 5-11 saatleri arasında ve 19-21 saatleri arasında leptin değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı, 13-19 saatler arasındaki leptin seviyelerindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Önceki çalışmalarda leptin için alınan kan örneklerinin hangi saatlerde alındığı bildirilmediğinden bizim çalışmamızla bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Aynı VKİ'ne sahip olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipogonadlarda serum leptin seviyelerinin daha yüksek olması bu durumun hipogonadlardaki testosteron eksikliğinden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Serum leptin seviyelerinin regüle edilmesinde testosteronun rolü birçok çalışmalarla gösterilmiştir (28,30,48,91). Testosteronun leptin üretimini azaltmasının mekanizması belli değildir. Testosteron anabolik etkisiyle yağsız vücut kitlesini artırır. Fakat leptinin kaynağı olan yağ dokusuna etkisi yoktur. Yani testosteron leptin seviyesini düşürürken bu işlevini vücut yağ oranını değiştirerek yapmaz. Muhtemelen adipozitlerde androjen reseptörleri bulunmakta ve androjenler bu reseptörlere bağlanarak leptin üretimini azaltmaktadır (80,90). Bu nedenle androjenler ob gen üzerine direkt bir supresif etki yapıyor olabilirler. Hipogonad erkeklerde muhtemelen leptin rezistansı da olabilir. Bu rezistans eksik olan androjenlerin yerine konulması ile düzeltilmekte ve böylece hipotalamusun leptine cevap vermesi sağlanmaktadır (34).

Serum testosteron seviyeleri düşük olan hipogonad erkekler, premenopozal ve postmenopozal kadınlarla aynı serum leptin seviyelerine sahip olduklarından ve testosteron

tedavisi ile leptin seviyeleri sağlıklı erkeklerin seviyelerine düşdüğünden dolayı, serum testosteron konsantrasyonu serum leptin seviyelerini etkileyen major faktör gibi görünmektedir. Bu serum leptin seviyelerinde gözlenen cinsiyete bağlı farklılığı da açıklamaktadır (64).

Farelerde leptin eksikliğinde yada yokluğuında rekombinant leptin verilmesi azalmış reproduktif fonksiyonu düzeltir (16).

Özet olarak IHH'li vakalarda serum leptin seviyeleri normal insanlara göre yüksek, serum testosteron seviyeleri düşüktür. Tedavi ile serum testosteron seviyeleri yükselmekte serum leptin seviyeleri ise 5-11 ve 19-21 saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler göstermektedir.

ÖZET

Leptin 167 amino asitten oluşmuş protein yapıda bir hormondur. Leptin ilk tespit edildiği yıllarda şişmanlıkla ilgili bir hormon olarak kabul edilmiştir. Fakat daha sonra birçok endokrin hastalıklarda serum seviyelerinin düştüğü ya da yükseldiği gösterilmiştir. Leptin ve testosteron arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir. Leptinin genelde yağ dokusunda bulunması, beyin ise yağdan zengin bir organ olması ve leptin reseptörlerinin beyinde çok fazla bulunması nedeniyle leptinin hipotalamik bölge ile ilişkisini araştırmak için bu çalışma planlanmıştır.

IHH'li hastalarda leptin seviyeleri yüksek testosteron seviyeleri düşüktür. IHH'li hastalar tedavi edildikten sonra teorik olarak leptin seviyelerinde düşme ve testosteron seviyelerinde yükselme beklenir. IHH tedavisinin belli bir aşamasında serum leptin seviyelerini ölçmenin bize tedavinin değerlendirilmesinde yardımcı olup olmayacağını araştırdık.

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Bilim Dalında Ekim 1998-Ocak 2000 tarihleri arasında 14 idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizimli hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan 6 kontrol grubu olgusunda çalışılmıştır. Hastaların ortalama VKİ'leri 21.94 (24.1-18.9), kontrol grubunun VKİ'leri ise 22.41 (20.9-23.4) idi.

Tüm hastalar aynı diyetle tabi tutuldular.

Tüm olgulara GnRH testi, koku testi, cella CT yapıldı. Ayrıca testis hacmi ölçüldü. Yine tüm olguların FSH, LH, Serbest Testosteron, Total Testosteron, SHBG, DHEAS ve PRL seviyeleri ölçüldü.

IHH'li tüm olgulardan tedaviden önce ve tedavinin 6. ayında bir gün boyunca saat başı kan alındı. Örneklerin içerisindeki leptin seviyeleri ölçüldü. Aynı işlem kontrol grubuna da yapıldı.

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki IHH'li hastalar ile kontrol grubunun gün içindeki leptin değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$). IHH'li hastaların tedaviden önceki ve sonraki istatistik grafikleri karşılaştırıldığında; saat 5 ile 11 arasında tedavi sonrasında tedaviden öncekine göre leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir ($p<0.001$). Saat 19-21 arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.



SUMMARY

Leptin is a peptide hormone which consists of 167 AA. Leptin, when it was first discovered, had been accepted as an obesity-related hormone. But, later on, it was shown that leptin levels will increase or decrease in many endocrinopathies. It was stated that there is a opposite tendency between testosterone and leptin. Because leptin exists in fat tissues, and brain is a fat-rich organ, there are a lot of leptin receptors in the brain, so this study is initiated to investigate leptin's relationship with hipotalamic region.

In the patients with IHH, leptin levels are high but testosteron levels are low. After the treatment of IHH patients, decrease in leptin levels, and increase in testosterone levels are expected theoritically. We investigated if measuring the leptin levels in a specific stage of the IHH treatment helps us in the evaluation of treatment or not.

This study was done in Gülhane Military Medical Academy, department of Internal Medicine and Endocrinology between October 1998 and January 2000 on 14 patient with idiopatic hypogonodotropic hypogonadism, and on 6 control group involvement with no illness. The average BMI of the patients was 21.94 (24.1-18.9), and the average BMI of the control group was 22.41 (20.9-23.4).

All the patients were fed on the same diet.

GnRH test, smell test, and cella CT were applied to all involved. Besides, testicles volumes were measured. FSH, LH, Free testosterone, total testosteron, SHBG, DHEAS and PRL levels of all involved were measured.

In all IHH patients, before the treatment, and in the sixth month of the treatment, blood samples were taken for one day long hourly. And leptin levels were measured in these samples. The same were done for the control group.

Daily leptin changes of before and after the treatment of the IHH patients, and control group were found to be statistically significant ($p<0.001$). When the before and after the treatment statistical graphics of IHH patients were compared, between the hours 5 and 11, statistically significant decreases were observed in leptin levels of after the treatment measurements ($p<0.001$). Between the hours 19 and 21, statistically significant changes were observed.



KAYNAKLAR

- 1.-Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C.: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382: 250-252, 1996.
- 2.-Albertsson-Wikland, K., Rosberg, S., Karlberg, J, Groth, T.: Analysis of 24-Hour Growth Hormone Profiles in Healty Boys and Girls of Normal Stature: Relation to puberty. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 78(5):1195-1201,1994.
- 3.-Auwerx, J., Staels, B.: Leptin. *Lancet*, 351: 737-742, 1998.
- 4.-Bado, A., Levasseur, S., Attoub, S.: The stomach is a source of leptin. *Nature* 394: 790-793, 1998.
- 5.- Bai, Y., Zhang, S., Kim, K.S., Lee, J.K., Kim, K.H.:Obese Gene Expression Alters the Ability of 30A5 Preadipocytes to Respond to lipogenic Hormones. *J.Biol.Chem.*, 271:13939-13942,1996.
- 6.-Barash, I.A., Cheung, C.C., Weigle, D.S., Ren, H., Kabigting, E.B., Kuijper J.L., Clifton, D.K., Steiner, R.A.: Leptin is a metabolic Signal to the Reproductive System. *Endocrinology*, 137(7):3144-3147,1996.
- 7.-Baumann W.A., Spungen A.M., Zhong Y.G., Mobbs C.V.: Plasma leptin is directly related to body adiposity in subjects with spinal cord injury.l *Horm Metab Res*, 28; 732-736, 1996.
- 8.-Begley C.G., Metcalf D., Nicola N.A.: Primary human myeloid leukemia cells: comparative responsiveness to proliferative stimulation by GM-CSF or G-CSF and membrane expression of CSF receptors. *Leukemia*, 1;1-8, 1987.
- 9.-Behre HM, Simoni M, Nieschlag E.: Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol* 47: 237-240, 1997.

10.-Bennett P.A., Lindell K., Karlsson C., Robinson ICAF, Carlsson LMS, Carlsson B.: Differential expression and regulation of leptin receptor isoforms in the rat brain: effects of fasting and estrogen. *Neuroendocrinol*, 67; 29-36, 1998.

11.-Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I.: Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 81; 3419-3423, 1997.

12.-Bornstein SR, Uhlmann K., Haidan A., Ehrhart-Bornstein, Scherbaum WA: Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. Leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes*, 46; 1235-1238, 1997.

13.-Caprio M, Isidori AM, Isidori A, Fabbri A.: Leptin receptors and actions in rat leydig cells. *Proc 81th Meeting of the Endocrine Society*, OR39-5, San Diego, CA, 1999.

14.-Caro CF, Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Opentanova I, Goldman W.H., Lynn R.b, Zhang P.L., Sinha M.K., Considine R.V.: Decreased cerebro-spinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 348; 159-161, 1996.

15.-Caro CF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV.: Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45; 1455-1462, 1996.

16.-Chebab FF, Lim ME, Lu R.: Correcting of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin *Nat.Genet.* 12:318-320, 1996.

17.-Cohen, B., Novick, D., Rubinstein, M.: Modulation of insulin activities by leptin *Science*, 274.1185-1188,1996.

18.-Cumin F, Baum H.P., Levens N.: Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obesity Related Metab Disorders*, 20; 1120-1126, 1996.

19.-Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G.: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 100(2): 197-207, 2000.

20.-Echwald, S.M., Rasmussen, S.B., Sorensen, T.I.A., Andersen, T., Hansen, A.T., Clausen, J.O., Hansen, L., Hansen, T., Pederson, O.: Identification of two novel missense mutations in the human ob gene. *International J.of Obesity*, 21: 321-326,1997.

21.-Elbers LM, Asscheman R, Seidell JC, Frolich M, Meinders AE, Gooren LJ.: Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 3267, 1997.

22.-Flier, J.S., Flier, E.M.: Obesity and the hypothalamus. Novel peptides for New pathways. *Cell*, 92:437-440, 1998.

23.-Ghilardi,N., Skoda, R.C.: The leptin receptor activates Janus kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. *Mol.Endocrinol.*, 11:393-399,1977.

24.-Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL.: Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 45: 1211-1219, 1977.

25.-Haffner SM, Miettinen H, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M.: Leptin concentrations, sex hormones and cortisol in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:1807, 1997.

26.-Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, B.T., Rabinowits, D., Lallone, R.L., Burley, S.K., Friedman, J.M.: Weight-Reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269:543-546,1995.

- 27.-Hassink, S.G., Sheslow, D.V., Opentanova, I., Considine, R.V.: Serum leptin in children with obesity: Relationship to gender and development. *Pediatrics*, 98(2):201-203,1996.
- 28.-Havel PJ, Kasim KS, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD.: Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nature Med.*: 2: 949-950, 1996.
- 29.-Hickey M.S., Houmard J.A., Considine R.V., Tyndall G.L., Midgette J.B, Gavigan K.E., Weidner M.L., McCammon M.R., Israel R.G., Caro C.F.: Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol*, 272; 562-566, 1997.
- 30.-Horn, R, Geldszus R, Pötter E, Von Zur Mühlen A, Brabant G.: Radioimmunoassay for the detection of leptin in human serum. *Diabetes*, 104: 454-458, 1996.
- 31.Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A.: Leptin and androgens in male obesity: Evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin. Endocrinol Metab.* 84(10): 3673-3680, 1999.
- 32.-James E. Griffin, Jean D. Wilson.: Abnormalities of testicular function. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th Edition Volume 2 Chapter 337 Page 2091-2097, 1998.
- 33.-Jean D. Wilson.: Hypogonadotropic Hypogonadism. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th Edition Volume 2 Chapter 328 Page 1984, 1998.
- 34.-Jockenhövel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Müller-Wieland D, Rainwein D, Rascher W, Krone W.: Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin. Endocrinol Metab.* 82: 2510-2513, 1997.
- 35.-Kennedy A., Pan Q., Garvey T.: The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* 82; 1293-1300, 1997.

36.-Kley HK, Solbach HG, McKinnan JC, Kruskemper HL.: Testosterone decrease and estrogen increase in male patients with obesity. *Acta Endocrinol Metab* 91: 553-563, 1979.

37.-Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF.: Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes*, 45; 699-700, 1996.

38.-Kolaczynski, J.W., Ohannesian, J., Considine, R.V., Marco, C., Caro,J.F.: Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 81(11):4162-4165, 1996.

39.-Lacruz A, Baptista T, de Mendoza S, Mendoza-Guillen JM, Hernandez L. Antipsychotic drug-induced obesity in rats: correlation between leptin, insulin and body weight during sulpiride treatment. *Mol Psychiatry* 5(1):70-76, 2000.

40.-Lagiou P, Signorello L, Trichopoulos D, Tzonou A, Trichopoulou A, Mantzoros CS: Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer*, 76, 25-28, 1998.

41.-Landt M., Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roma VG, Ladenson JH, Jaffe A.S., Hickner R.C.: Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism*, 46: 1109-1112, 1997.

42.-Layman LC.: Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet* 89(4): 240-248, 1999.

43.-Layman LC.: The molecular basis of human hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Genet Metab* 68(2): 191-199, 1999.

- 44.-Lee, G.H., Proenca, R., Montez, J.M.: Immunohistochemical Localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology*, 138:797-804, 1997.
- 45.-Lee, G.H., Proenca, R., Montez, J.M., Carroll, K.M., Darvishzadeh, J.G., Lee, J.I., Friedman, J.M.: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*, 379: 632-635, 1996.
- 46.-Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW.: Human Leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary adrenal function. *Nat Med*, 3: 575-579, 1997.
- 47.-Lynn R.B., Cao G.Y., Considine R.V., Hyde T.M., Caro C.F.: Autoradiographic localization of leptin binding in the choroid plexus ob/ob and db/db mice. *Biochem Biophys Res Comm.* 219, 884-889, 1996.
- 48.-Ma Z, Gingerich L, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M.: Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin.Chem.* 42: 942-946, 1996.
- 49.-Mantzoros, C.S.: The role of leptin in human obesity and disease: A Review of current evidence. *Ann.Intern.Med.*, 130:671-680, 1999.
- 50.-Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AL.: A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Leptin levels may signal the onset of puberty. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 82:1066-1070, 1997.
- 51.-Mantzoros CS, Liolios A, Tritos NA, Kaklamani VG, Doulgerakis DE, Griveas I, Moses AC, Glier JS.: Circulating insulin concentrations, smoking and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obesity Res*, 6; 179-185, 1998.

52.-Mantzoros CS, Moschos S.: Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. Clin Endocrinol, 49; 551-567, 1998.

53.-Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Amoses AC.: Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. J Clin. Endocrinol Metab. 82: 497-498, 1997.

54.-Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS.: Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. J Clin Endocrinol Metab. 82: 2856-2861, 1997.

55.-Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, Skugor M, Clairmont A, Klisovic D, Landoll JD.: Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. J Clin. Endocrinol Metab. 82; 1368-1372, 1997.

56.-Merabet, E., Dugago-Jack, S., Coyne, D.W., Klein, S., Santiago, J.V.: Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. J.Clin.Endocrinol.Metab., 82(3):847-850, 1997.

57.-Meyer, C., Robson, D., Rackovsky, N., Nadkarn, V., Gerich, J.: Role of the kidney in human leptin metabolism. The american physiological society, 903-907, 1997.

58.-Miell JP, Englaro P, Blum WF.: Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. Horm Metab Res, 28: 704-707, 1996.

59.-Miller SG, De Vos P, Guerre-Millo M, Wong K, Hermann T, Stack B, Briggs MR.: Auwerx J: The adipocyte specific transcription factor C/EBPα modulates human ob gene expression. Proc Natl Acad Sci USA, 93; 5507-5511, 1996.

60.-Mounzih K, Lu R, Chebab FF.: Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. Endocrinology 65: 223-228, 1997.

- 61.-Mounzih K, Lu R, Chebab FF.: Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology* 138: 1190-1193, 1997.
- 62.-Muoio D.M., Dohn L., Fiedorek Jr F.T., Tapscott E.B., Coleman R.A.: Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*, 46; 1360-1363, 1997.
- 63.-Ogawa, Y., Masuzaki, H., Sagawa, N., Nakao, K.: Adipose and Nonadipose Tissue Production of leptin . *Int.J.Obesity*, 22(Supplement 3): 20, 1998.
- 64.-Ogura T, Tobe K, Mimura Y, Otsuka F, Yamauchi T, Imai A, Tsukamoto C, Iwasaki Y and Matsuura K.: Testosterone modulates serum leptin concentrations in a male patient with hypothalamic hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 23: 246-250, 2000.
- 65.-Özata M, Özdemir IC, Licinio J.: Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 84(10):3686-3695, 1999.
- 66.-Özata M, Özışık G, Çağlayan S, Yeşilova Z, Bingöl N, Sağlam M, Turan M, Beyhan Z.: Effects of gonadotropin and testosterone treatments on plasma leptin levels in male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Klinefelter's syndrome. *Horm.Metab.Res.*30: 266-271, 1998.
- 67.-Pellemounter, M.A., Cullen, M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., Collins, F.: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269:540-543,1995.
- 68.-Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J., Heymsfield S.B., Gallagher D., Chu F., Leibel R.: Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin *J Clin Endocrinol Metab.* 81; 3424-3427, 1996.

69.-Saad M.F., Damani S., Gingerich R.L., Riad-Gabriel M.G., Khan A., Boyadjian R., Jinagouda S.D., El-Tavil K., Rude R.K., Kamdar V.: Sexual dimorphism in plasma leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 579-584, 1997.

70.-Scholz GH, Englaro P, Thiele I, Scholz M, Klusmann T, Kellner K, Rascher W, Blum WF.: Dissociation of serum leptin concentration and body fat content during long term dietary intervention in obese individuals. *Horm Metab res*, 28; 718-723, 1996.

71.-Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D., Westerterp K.R., Saris WHM: Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects. *Metabolism*. 46;420-424, 1997.

72.-Schwartz, M.W., Baskin, D.G., Bukowski, T.R., Kuijper, J.L., Foster, D.: Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*, 45:531-535, 1996.

73.-Schwartz M.W., Seeley R.J.: Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *New Eng J Med*, 336; 1083-11, 1997.

74.-Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T., Ohtani K, Sato N, Mori M.: Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol*, 154; 285-292, 1997.

75.-Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C.: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin. Endocrinol Metab*. 82: 1661, 1997.

76.-Sinha MK, Caro JF.: Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 54: 1-30, 1998.

77.-Sinha MK., Ohannesson JP., Heiuan ML., Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF.: Nocturnal rise of leptin in lean, obese and noninsulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*, 97: 1344-1347, 1996.

78.-Sinha MK, Sturis J, Ohannesian JP, Magosin S, Stephens TW, Heiman ML, Polonsky KS, Caro JF.: Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Comm.* 228: 733-738, 1996.

79.-Sir-Petermann T, Maliqueo M, Palomino A, Vantman D, Recabarren SE, Wildt L.: Episodic leptin release is independent of luteinizing hormone secretion. *Human Reprod* 14(11):2695-9, 1999.

80.-Sjögren J, LM Björntorp P.: Androgen hormone binding to adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1244:117-120, 1995.

81.-Stephens, T.W., Basinski, M., Bristow, P.K., Bue-Valleskey, J.M., Burgett, S.G.: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*, 377:530-532, 1995.

82.-Strobel A, Issad T, Camoin L, Özata M, Strosberg AD.: A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genetics* 18: 213-215, 1998.

83.-Takahashi M, Funahashi T, Shimomura I, Matsuzawa Y.: Plasma leptin levels and body fat distribution. *Horm Metab Res* 28: 698-703, 1996.

84.-Tartaglia, L.A., Dembski, M., Weng, W., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R.: Identification and expression cloning of A leptin receptor, ob-R. *Cell*, 83:1263-1271, 1995.

85.-Togo M., Tsukamoto K., Satoh H., Hara M.: Relationship between levels of leptin and hemoglobin in Japanese men. *Blood*, 92; 444-445, 1999.

86.-Wabitsch M, Blum WF, Muche R. Et al.: Contribution of androgens to the gender differences in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 100: 808-813, 1997.

87.-Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Torngvist H, Haunern H: İnsulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. Diabetes. 45; 1435-1438, 1996.

88.-Wong ML, Kling MA, Munson PJ, et al.: Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. Proc Natl Acad Sci USA 97: 325-330, 2000.

89.-Woods A.J., Stock M.J.: Leptin activation in hypothalamus. Nature, 381; 745, 1996.

90.-Xu X, De Pergole G, Björntrop P.: THA effect of androgens on the regulation of lipolysis in adipose precursor cells. Endocrinology, 126: 1229-1234, 1990.

91.-Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, Masuzaki H, Itoh H, Ebihara K, et al.: Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. J Clin Invest 105(6): 749-755, 2000.

92.-Zakrzewska KE, Sainsbury CA, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B.: Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin. Toward an understanding of leptin resistance. Diabetes. 46; 717-719, 1997.

93.-Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M.: Positional Cloning of the Obese Gene and its Human Homologue. Nature, 372: 425-432, 1994.

94.-Zimmet P., Hodge A., Nicolson M., Staten M., de Courten M., Moore J., Morawiecki A., Lubina J., Collier G., Alberti G., Dowse G.: Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. British Med J. 313; 965-969, 1996.