

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOPİTÜİTER, OBEZ VE SAĞLIKLI BİREYLERDE
OKSİTOSİN, LEPTİN, VASPİN VE MELATONİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ECEM PARS UYGUR**

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜZİN FİDAN YAYLALI**

DENİZLİ – 2023

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOPİTÜİTER, OBEZ VE SAĞLIKLI BİREYLERDE
OKSİTOSİN, LEPTİN, VASPİN VE MELATONİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ECEM PARS UYGUR**

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜZİN FİDAN YAYLALI**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 06.12.2021 tarih ve 2021TIPFO35 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2023

TEŞEKKÜR

Tezin başlangıcından bitişine kadar her aşamada bana yol gstermesinin yanında akademik açıdan her konuda beni destekleyen ve motive eden tez danışmanım Prof. Dr. Güzin Fidan Yaylalı hocama tüm emekleri için teşekkür ederim, size minnettarım.

Tez aşamasında tanıştığım Prof. Dr. Yavuz Dodurga hocama her konuda aradığımda yardımına koştuğu için çok teşekkür ederim.

İstatistiksel analiz için durmadan kapısını çaldığım, beni hiç geri çevirmeyen anlamadığım konularda beni aydınlatan Dr. Öğr. Üyesi Hande şenol hocama çok teşekkür ederim.

Bu süreçte emeği geçen tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, tüm nazımı niyazımı çeken ve çekmeye devam eden babam Halil Pars'a, annem İnci Pars'a ve kardeşim Merve Pars'a her şey için çok teşekkür ederim, canlarımsınız.

Tezin son dönemlerine yetişen, tüm stresime katlanan sürekli beni destekleyen ve motive eden sevgili eşim Resul Uygur'a çok teşekkür ederim, iyi ki varsın.

Dr. Ecem Pars Uygur

Denizli, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPOPİTÜİTARİZM	3
2.2. DİABETES İNSİPIDUS.....	5
2.3. OBEZİTE	7
2.4. HİPOPİTÜİTARİZM VE OBEZİTE İLİŞKİSİ	9
2.5. OKSİTOSİN.....	10
2.5.1. Oksitosin ve Obezite Arasındaki İlişki.....	10
2.5.2 Oksitosin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki.....	11
2.6. LEPTİN	12
2.6.1 Leptin ve Obezite Arasındaki İlişkisi.....	12
2.6.2 Leptin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki.....	13
2.7. VASPİN	13
2.7.1 Vaspin ve Obezite Arasındaki İlişki.....	14
2.7.2 Vaspin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki	14
2.8. MELATONİN	14
2.8.1 Melatonin ve Obezite Arasındaki İlişki	15
2.8.2 Melatonin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	49

7. KAYNAKLAR.....	51
--------------------------	-----------

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AgRP	: Aguti ile ilişkili peptit
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARC	: Arkuat nükleus
AVP	: Arginin vazopressin
BAT	: Kahverengi yağ dokusu
CART	: Kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript
SDI	: Santral diyabetes insipidus
DI	: Diyabetes insipidus
FSH	: Folikül stimülan hormon
BH	: Büyüme hormonu
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HP	: Hipopitüitarizm
IGF-1	: İnsüline benzer Büyüme Faktörü-1
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NPY	: Nöropeptit Y
POMC	: Proopiomelanokortin
PRL	: Prolaktin
TG	: Trigliserit
TSH	: Tiroid stimülan hormon
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WAT	: Beyaz yağ dokusu
WBC	: Beyaz kan hücresi

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hipopitüitarizmin nedenleri	3
Tablo 2. Hipofiz hormon eksikliğine bağlı görülen klinik belirti ve bulgular	4
Tablo 3. DI etiyojik nedenleri	6
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite sınıflandırması.....	7
Tablo 5. Çalışmadaki tüm katılımcıların klinik verileri	21
Tablo 6. Hipopitüiter hastaların klinik öyküsü.....	22
Tablo 7. Gruplar arası antropometrik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması	23
Tablo 8. Gruplar arası metabolik ve hormon parametrelerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 9. HP+SDI gruptaki izole SDI hastalarıyla SDI dahil çoklu hormon eksikliği olan hastaların metabolik ve hormon parametrelerinin karşılaştırılması ..	25
Tablo 10. HP-SDI grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspın düzeyi arasındaki korelasyon	26
Tablo 11. HP+SDI grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspın düzeyi arasındaki korelasyon	28
Tablo 12. Obez grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspın düzeyi arasındaki korelasyon	29
Tablo 13. Kontrol grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspın düzeyi arasındaki korelasyon	31
Tablo 14. Hipopitüiter gruplarda hormon düzeylerinin cerrahi ve radyoterapi	32
öyküsüne göre karşılaştırılması.....	32
Tablo 15. Bağımlı değişken olarak oksitosin, leptin, vaspın ve melatonin ile lineer regresyon analizi	33
Tablo 16. Hipopitüiter gruplarda belirli değişkenlerle DI varlığı arasındaki bağımsız korelasyonları değerlendirmek için lojistik regresyon analizi.....	36

ÖZET

Hipopitüiter, obez ve sağlıklı bireylerde oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Dr. Ecem Pars Uygur

Hipopitüiter (HP) hastalarda obezite, insülin direnci ve dislipidemi insidansı artmıştır. Ancak artan bu metabolik problemlerin kesin nedeni belirsizdir. Bu çalışmada obezite patogenezinin yola çıkarak serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyleri ile hipopitüitarizm arasındaki klinik ve metabolik ilişkiyi inceledik. Aynı zamanda HP hastalarda santral diyabetes insipidus (SDI) varlığının obezite, insülin direnci ve dislipidemi üzerine etkilerini aydınlatmayı amaçladık. Çalışmaya 18-75 yaş arasında, 30 santral diyabetes insipidusu olmayan hipopitüiter hasta (HP-SDI), 30 santral diyabetes insipidusu olan hipopitüiter hasta (HP+SDI), 30 obez hasta, 30 sağlıklı gönüllüyle beraber 120 katılımcı dahil edildi. Katılımcılardan bir gecelik açlık sonrası sabah açlık kan şekeri, insülin, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, trigliserit, total kolesterol, oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyleri elisa yöntemiyle değerlendirildi. Vücut kitle indeksi hesaplandı ve vücut kompozisyonunu belirlemek için bioelektrik impedans analizi kullanıldı. Sonuçta SDI varlığından bağımsız olarak HP hastalarda kontrol grubundan daha yüksek vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranları saptandı ($p<0,05$). HP+SDI hastalarda HP-SDI hastalara ve kontrol grubuna göre daha fazla insülin direnci bulundu ($p<0,05$). Serum oksitosin düzeyi, HP hastalarda obezlerden ve kontrol grubundan daha düşük saptandı ($p<0,05$). Serum leptin düzeyi, obezlerde yüksek bulunurken ($p<0,05$); diğer gruplarda anlamlı farklılık bulunmadı. Serum vaspin düzeyi, obezlerde en düşükken ($p<0,05$); HP hastalarda ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Serum melatonin düzeyi, HP+SDI grupta ve obezlerde kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanırken ($p<0,05$), bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. HP+SDI grupta, serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyi ile insülin direnci ve alanin aminotransferaz değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). HP-SDI grupta, serum leptin ve vaspin düzeyi ile vücut yağ oranları arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken ($p<0,05$), melatonin ve oksitosin

düzeyle antropometrik ve metabolik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Lojistik regresyon analizine göre, SDI varlığı insülin direncinde artışa neden olan bağımsız bir değişkendir. HP hastalarda serum oksitosin ve vaspın düzeylerinin düşük olduğu, serum leptin ve melatonin düzeylerinde bir değişiklik olmadığı sonucuna vardık. SDI'ta serum oksitosin, leptin ve vaspın düzeylerinin değişmediğini; serum melatonin düzeyinin daha düşük olduğunu bulduk. Ayrıca, SDI insülin direncini arttıran bir risk faktörüdür. Aynı zamanda SDI'ta insülin direnci ve serum melatonin arasında negatif korelasyon olması, insülin direncinin melatonin üzerinden ilerleyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: hipopitüitarizm, oksitosin, leptin, vaspın, melatonin

SUMMARY

Comparison of oxytocin, leptin, vaspin and melatonin levels in hypopituitary, obese and healthy individuals

Dr. Ecem Pars Uygur

In hypopituitary (HP) patients, the incidence of obesity, insulin resistance and dyslipidemia increased. However, the exact cause of these increased metabolic problems is unclear. In this study, we examined the clinical and metabolic relationship between serum oxytocin, leptin, vaspin and melatonin levels and hypopituitarism based on the pathogenesis of obesity. At the same time, we aimed to elucidate the effects of central diabetes insipidus (CDI) on obesity, insulin resistance and dyslipidemia in HP patients. The study included 120 participants between 18-75 years of age, including 30 hypopituitary patients without central diabetes insipidus (HP-CDI), 30 hypopituitary patients with central diabetes insipidus (HP+CDI), 30 obese patients, and 30 healthy volunteers. After an overnight fast, venous blood samples were collected in the morning for fasting blood glucose, insulin, low density lipoprotein, high density lipoprotein, triglyceride, total cholesterol and oxytocin levels. Body mass index was calculated and bioelectrical impedance analysis was used to determine body composition. As a result, regardless of the presence of CDI, higher body mass index and body fat ratios were detected in HP patients than in the control group ($p<0.05$). More insulin resistance was found in HP+CDI patients compared to HP-CDI patients and the control group ($p<0.05$). Serum oxytocin level was found to be lower in HP patients than in the obese and control groups ($p<0.05$). Serum leptin level was found to be high in obese patients ($p<0.05$); no significant difference was found in other groups. Serum vaspin level was the lowest in obese patients ($p<0.05$), while it was significantly lower in HP patients than in the control group ($p<0.05$). Serum melatonin levels were significantly lower in the HP+CDI group and in the obese group compared to the control group ($p<0.05$), but no significant difference was found between these two groups. In the HP+CDI group, a significant negative correlation was found between serum oxytocin, leptin, vaspin and melatonin levels and insulin resistance and alanine aminotransferase value ($p<0.05$). In the HP-CDI group, a significant negative correlation was found between serum leptin and vaspin levels and

body fat ratios ($p < 0.05$), while no significant correlation was found between melatonin and oxytocin levels and anthropometric and metabolic parameters. According to logistic regression analysis, the presence of CDI is an independent variable that causes an increase in insulin resistance. We concluded that serum oxytocin and vaspin levels were low in HP patients and there was no change in serum leptin and melatonin levels. We found that serum oxytocin, leptin and vaspin levels did not change in CDI; serum melatonin levels were lower. In addition, CDI is a risk factor that increases insulin resistance. At the same time, the negative correlation between insulin resistance and serum melatonin in CDI suggests that insulin resistance may progress through melatonin.

Keywords: hypopituitarism, oxytocin, leptin, vaspin, melatonin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konvansiyonel replasman tedavisine rağmen hipopitüiter hastalar, genel popülasyondan daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sahiptir. Artan kardiyovasküler hastalığın patogenezi belirsizdir (1). Büyüme hormonu (BH) eksikliğine bağlı mortalite artışı suçlansada, BH replasmanı alan hastalarda bile mortalite %13-42 arasında değişmektedir (2). Hipopitüiter hastalarda abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve nonalkolik steatohepatit insidansı artmıştır (3). Bunda glikolipid metabolizması ve vücut kompozisyonu değişikliklerinin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Japonya’da yapılan iki retrospektif çalışmada ise hipopitüiter hastalarda obezite oranının, santral diabetes insipidusta (SDI) arttığı bildirilmiştir (4,5).

Arginin vazopressin (AVP) eksikliğiyle karakterize SDI’ta, oksitosin eksikliği de beklenmektedir. Çünkü AVP ve oksitosin aynı hipotalamik çekirdekte üretilen, nörohipofizde depolanan kardeş hormonlardır (6). Literatürde hipopitüiter hastalarda oksitosinin metabolik etkilerini inceleyen sadece bir vaka raporu vardır. Vakada kranifarenjyom operasyonu sonrası hipotalamik obezitesi olan 13 yaşında bir hastaya intranazal oksitosin uygulandıktan sonra gıda alımında, vücut ağırlığında, vücut kitle indeksinde (VKİ) azalma bildirilmiştir (7). Ayrıca son kanıtlar, oksitosin değişikliklerinin obezite ve komplikasyonlarına neden olduğunu göstermiştir (8).

Leptin ve vaspin, adipoz dokudan salgılanan obezite ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlık oluşturan adipokinlerdir (9,10). Leptin gıda alımını ve enerji dengesini düzenleyerek, vücut ağırlığını kontrol etmektedir. Ayrıca leptinin, glikolipid metabolizmasında insülin duyarlaştırıcı olarak görev aldığı bilinmektedir (11). Hipopitüiter hastalardaki insülin direnci patogenezi ise belirsizdir, BH’yla beraber leptinin rol oynadığı düşünülmektedir (3). Çoğu çalışmada serum leptin düzeyi BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, birkaç çalışmada anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (10). Ayrıca İdiyopatik SDI’u olan erkeklerde yapılan bir çalışma, AVP eksikliğinin leptin düzeyi üzerine etkisinin olmadığını düşündürmüştür (12).

Bir diğerk adipokin olan vaspin (visseral adipoz dokudan üretilen serin proteaz inhibitörü) obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasındaki bağlantıyı kurmaktadır(13). Ancak bazı çalışmalarda vaspinle, obezite ve insülin direnci arasında bir ilişki bulunmamıştır (14). Hipopitüitarizm ve vaspin arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar henüz sınırlıdır. Literatürde yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma sıçanlarda yapılan hipofizektominin, vaspin düzeyini değıştirdiğini göstermiştir (15).

Obezite ile metabolik komplikasyonları, sirkadiyen ritmin bozulmasıyla ilişkilidir. Sirkadiyen ritmi düzenleyen ana hormon, melatonindir. Bu yüzden sirkadiyen ritim bozukluğunun metabolik etkilerini incelemek için bir biyobelirteç olarak melatonin kullanılmaktadır (16). Hipofiz ve melatonin ilişkisine baktığımızda, hayvan çalışmalarında AVP'in epifizden melatonin salgılanmasını düzenlediğine dair kanıtlar gösterilmiştir. Ancak SDI'ü olan hastalara desmopressin uygulanan bir çalışmada, melatonin düzeyinde değışiklik izlenmemiştir (17).

Literatürde, hipopitüiter hastalarda beraberindeki SDI varlığının metabolik etkilerini inceleyen kesitsel bir araştırmaya rastlanmamıştır. Ön ve arka hipofiz hormonlarının eksikliğiyle oluşan metabolik sonuçlarda oksitosin, leptin, vaspin ve melatoninin etkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda SDI'ü olan ile olmayan hipopitüiter hastalarda, obezlerde ve kontrol grubunda serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeylerini karşılaştırdık. Bu hormonların, 4 farklı grupta klinik ve metabolik parametrelerle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIPOPİTÜİTARİZM

Hipopitüitarizm, ilk kez 1914 yılında Simmonds tarafından hipofiz bezinin organizmanın ihtiyacını karşılayabilecek yeterli hormonları sağlayamaması olarak tanımlanmıştır (18). Hipopitüitarizm, adenohipofiz tarafından sentezlenen (BH; FSH: Folikül stimülan hormon; LH: Luteinize edici hormon; TSH: Tiroid stimülan hormon; ACTH: Adrenokortikotropik hormon; PRL: Prolaktin) veya nörohipofizden salınan (AVP) bir veya daha fazla hormonun eksikliğidir (19). Regal ve ark.'nın çalışmasında prevalansı 45/100 000, insidansı yaklaşık 4/100 000/yıl vaka ve vakaların yarısında çoklu hormonu eksikliği bildirilmiştir. Hipopitüiter hastalarda normal bireylere göre mortalitenin 1,2-2,2 kat arttığı gösterilmiştir (20). Hipopitüitarizm, konjenital ve edinsel bozukluklara bağlı görülebilir. Hipotalamus, infundibulum veya hipofiz kaynaklı olabilir (18). Erişkin başlangıçlı hipopitüitarizmin en yaygın nedeni hipofiz adenomları ve adenomların tedavisidir (19). Tablo 1'de hipopitüitarizmin etiyolojik nedenlerine yer verilmiştir.

Tablo 1. Hipopitüitarizmin nedenleri

1.Travmatik	6.İnfiltratif/İnflamatuvar:
Kafa travması	Primer hipofizit
Radyoterapi	Lenfositik
İnme, subaraknoid kanama	Granulomatoz
Beyin cerrahisi	Ksantomatoz
2.Pitüiter tümörleri	IgG4-ilişkili
Adenom	Sekonder hipofizit
3.Nonpitüiter tümörleri	Sarkoidozis
Kraniyofarenjiyom	Histiositozis X
Meningiom	İnfeksiyonlar
Germinom	Wegener granulomatosis
Ependimom	Takayasu hastalığı
Gliom	CTLA-4 immünoterapi
Metastaz	Hemokromatosis
4.Enfeksiyon	7.Empty sella
Apse	8.Genetik nedenler
Menenjit	9.İdiyopatik
Hipofizit	10.İlaçlar
Ensefalit	Anabolik steroidler
5.İnfarkt	Glukokortikoid fazlalığı
Apopleksi	GnRH agonistleri
Sheehan sendromu	Dopamin, Estrojen

Hipopitüitarizm kliniği çocuklukta veya yetişkinlikte başlayabilir. Genellikle kalıcıdır (21). Belirti ve bulguların paterni, hormon eksikliğinin sırasına ve şiddetine bağlıdır. Tablo 2’de hipofiz hormon eksikliğine bağlı görülen klinik belirti ve bulgular özetlenmiştir (19). Aylarca asemptomatik seyredebilir ve sadece laboratuvarında bazal hipofiz hormon eksikliğiyle tanı konulabilir (18,20).

Tablo 2. Hipofiz hormon eksikliğine bağlı görülen klinik belirti ve bulgular

Hipofiz Hormonu	Klinik belirti ve bulgu
ACTH	Akut: Halsizlik, baş dönmesi, bulantı, kusma, vasküler kollaps, hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi Kronik: Halsizlik, solgunluk, anoreksi, kilo kaybı, hipotansiyon, hiponatremi+
TSH	Halsizlik, soğuk intoleransı, kabızlık, saç dökülmesi, kuru cilt, ses kısıklığı, kognitif bozukluklar ve mental yavaşlama, kilo alımı, bradikardi
FSH/LH	Erkek: Eretil disfonksiyon, kas kitlesinde azalma, libido kaybı, seksüel killarda azalma Kadın: oligomenore, disparoni, meme atrofisi Her ikisinde; osteoporoz, libido kaybı, infertilite
BH	Anormal vücut kompozisyonu, azalmış kas kitlesi ve gücü, halsizlik, visseral obezite, azalmış kemik mineral yoğunluğu, hayat kalitesinde azalma, kognitif fonksiyonlarda bozulma, hafıza problemleri, dislipidemi ve erken ateroskleroz
PRL	Laktasyon yetersizliği
ADH	Poliüri, polidipsi, noktüri, azalmış idrar osmolalitesi, hipernatremi

+Minerokortikoid sentezi ACTH ile regüle edilmediği için sekonder adrenal yetmezlikte aldosteron eksikliği görülmez. Hastada hiponatremiyle birlikte hiperkalemi olması primer adrenal yetmezliği düşündürmelidir. Hiperpigmentasyon da primer adrenal yetmezlikte görülür.

Hipopitüitarizm tanısı klinik belirti ve bulgulara, biyokimyasal değerlendirmeye ve etiyoloji araştırılmasına dayanır (20). Sabah saat 7-8 arasında aç, bazal TSH, T4, T3, ACTH, kortizol, BH, IGF-1, FSH, LH, östradiol, progesteron (kadın), testosteron, albümin, serbest hormon bağlayıcı globulin (erkek), idrar tetkiki, plazma ve idrar osmolalitesi bakılmalıdır. BH, ACTH ve AVP eksikliğinin tanısında bazal hormonlar genellikle yeterli değildir, kesin tanı için dinamik testler gerekebilir (20,21).

Hipopitüitarizm biyokimyasal testlerle doğrulandıktan sonra, etiyojijiy aydınlatmak için hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılmalıdır. MRG'de en sık hipofiz adenomu görülür (19).

Hipopitüitarizm tedavisinin amacı, eksik hormonların replasmanıdır. Adrenal krizi önlemek için önce glukokortikoidle başlanmalı, ardından tiroid replasman tedavisi ve sonrasında uygunsu gonadal ve BH replasmanı yapılmalıdır (22).

2.2. DİABETES İNSİPIDUS

Diabetes insipidus (DI), bir poliüri-polidipsi sendromudur. Her yaşta görülebilir (23). Erkekleri ve kadınları eşit etkiler (24). Prevalansı yaklaşık 1:25.000 olan nadir bir hastalıktır. DI etiyojijik açıdan 4 gruba ayrılır (Tablo 3): Antidiüretik hormonun (ADH, aynı zamanda AVP olarak da bilinmektedir.) yetersiz sentezi ve salgılanması SDI'a, böbreğin ADH'a duyarlılığının azalması nefrojenik DI'a, gebelik sırasında artan plasental vazopressinaz gestasyonel DI'a, normal ADH sekresyonu ve etkisine rağmen aşırı miktarda su alımı primer polidipsiye neden olur (23). Kalıtsal DI erken yaşta, edinilmiş DI çocukluktan sonra ortaya çıkar. Edinilmiş DI, kalıtsal DI'dan daha yaygındır. Nefrojenik DI ve SDI vakalarının %10'dan azı kalıtsaldır (25).

SDI, en yaygın DI türüdür. SDI, ozmotik uyarıya yanıt olarak nörohipofizden yetersiz AVP salgılanmasıdır (26). SDI, hipofiz adenomlarına bağlı nadir görülmektedir. Hipofiz adenomlarının veya diğer tümörlerinin rezeksiyonu sonrası postoperatif DI, edinsel SDI'un en yaygın nedenidir. SDI, hipofiz cerrahisi sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde tespit edilir ve genelde geçicidir. SDI ameliyattan 24-48 saat sonra ortaya çıkar, 2-5 gün içinde düzelir; kalıcı DI ise nadir görülür (27). SDI gelişmesi için, AVP sentezleyen hipotalamik nöronların %80'inden fazlasında fonksiyon kaybı gereklidir (6). Edinilmiş SDI'un daha nadir nedenleri; hipofizit, infiltratif hastalıklar veya enfeksiyon hastalıklarıdır. Erişkinlerdeki SDI'da %25-50'sinde başlangıçta altta yatan bir hastalık tanımlanamaz ve bu vakalar idiyopatik SDI olarak bilinir. İdiyopatik SDI, altta yatan bir patolojinin ilk belirtisi olabilir, yakın takip edilmelidir (28).

Tablo 3. DI etiyolojik nedenleri

<p>1. Santral DI</p> <p>Konjenital</p> <p>1.Genetik</p> <p>Otozomal dominant</p> <p>AVP-NPII geni</p> <p>Otozomal resesif</p> <p>AVP-NPII geni</p> <p>WFS-1 geni (wolfram sendromu)</p> <p>X'e bağılı resesif</p> <p>Xq28'de bilinmeyen gen</p> <p>2.Kongenital malformasyonlar</p> <p>Septoptik displazi</p> <p>Orta hat kraniyofasiyal defektler</p> <p>Ektopik hipofiz</p> <p>Holoprosensefali</p> <p>Edinsel</p> <p>1.Travmatik beyin hasarı</p> <p>Sellar/suprasellar bölge cerrahisi</p> <p>2.Vasküler/iskemik</p> <p>Sheehan sendromu</p> <p>Serebral hemoraji/infarktüs</p> <p>ACA anevrizması/ligasyon</p> <p>3.Neoplaziler</p> <p>Germinom</p> <p>Hipofiz adenomu</p> <p>Optik gliom</p> <p>Kraniofarenjiyom</p> <p>4.İnfiltrasyonlar</p> <p>Langerhans hücreli histiositoz</p> <p>Nörosarkoidoz</p> <p>5.Otoimmün</p> <p>Lenfositik infundibulonörohipofizit</p> <p>6.Enfeksiyonlar(menenjit/ensefalit)</p> <p>7.İdiyopatik</p>	<p>2. Nefrojenik DI</p> <p>Konjenital</p> <p>X'e bağılı resesif</p> <p>Vasopressin reseptör 2 geni</p> <p>Otozomal dominant</p> <p>Aquaporin 2 geni</p> <p>Otozomal resesif</p> <p>Aquaporin 2 geni</p> <p>Edinsel</p> <p>1.İlaçlar</p> <p>Lityum, sisplatin, amfoterisin, demeklosiklin, rifampisin</p> <p>2.Hiperkalsemi, hipopotasemi</p> <p>3.İnfiltrasyonlar</p> <p>Sarkoidoz, amiloidoz, multiple miyelom</p> <p>4.Böbrek hastalıkları</p> <p>Piyelonefrit, obstruktif üropati</p> <p>5.İdiyopatik</p> <p>3. Primer polidipsi</p> <p>1.Psikojenik</p> <p>2.İatrojenik</p> <p>3.Dipsojenik</p> <p>Tüberküloz menenjit, nörosarkoidoz, idiyopatik, kafa travması</p> <p>4. Gestasyonel DI</p>
---	--

AVP-NPII: AVP-nörofizin II geni, ACA: anterior komünikan arter

DI'un ayırıcı tanısı anamnez, fizik muayene ve görüntülemeyle yapılır. Diabetes mellitus, hiperkalsemi veya hipokalemi gibi poliüri-polidipsinin sekonder nedenleri ekarte edilmelidir. 24 saatlik idrar toplanarak hipotonik poliüri varlığı doğrulanmalıdır. Plazma sodyum ve osmolalite düzeylerinin ölçümü yapılmalıdır. Yüksek plazma sodyumu veya plazma osmolalitesi, DI'ı gösterir. Ancak çoğu DI

hastası, normal sodyum ve osmolalite seviyeleri ile başvurmaktadır. DI tanısı konulduktan sonra su kısıtlama testiyle SDI ayırıcı tanısı yapılır (28).

SDI tanısı konulduktan sonra hipofiz MRG yapılır. SDI'da hipofiz MRG'sinde iki patognomonik bulgu vardır. Birincisi, nörohipofizde hiperintensite alanı olan bright spot yokluğudur. İkincisi, hipofiz sapı çapının 3.5 mm'nin üzerinde olması olarak tanımlanan kalınlaşmış bir hipofiz sapıdır (28).

Hafif SDI'da (idrar çıkışı günde 4 litreden az), yeterli oral sıvı alımıyla idrar ve insensible su kayıpları telafi edilebilir. Daha şiddetli SDI'da, tercih edilen tedavi desmopressindir (28).

2.3. OBEZİTE

Obezite, vücut yağ depolarının artmasıyla karakterize kronik bir metabolik hastalıktır (29). Dünyada, fazla kilolu ve obez nüfusun 2 milyarı aştığı bilinmektedir (30). 2016'da Dünya Sağlık Örgütü Türkiye'nin yaklaşık 16 milyon obezle, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmiştir (31). Dünya çapında hızla büyüyen bir salgın olan obezitede, morbidite ve mortalite oranı artmaya devam etmektedir (32).

Obeziteyi sınıflandırmak için VKİ kullanılır (Tablo 4). Bir kişinin kilogram cinsinden ağırlığının, boyunun metre cinsinden karesine (kg/m^2) bölünmesiyle hesaplanmaktadır. $\text{VKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$ ise obez olarak kabul edilmektedir (33).

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite sınıflandırması

VKİ (kg/m^2)	Sınıflama
<18,5	Zayıf
18,5-24,99	Normal
25,0-29,99	Fazla kilolu
$\geq 30,0$	Obez
30,0-34,99	Hafif obez
35,0-39,99	Orta derecede obez
40,0-49,99	Morbid obez
≥ 50	Süper obez

Obezite patogenezi karmaşıktır (30). Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel faktörlerin; enerji alımı ve harcanması arasında bir dengesizliğe yol açması sonucu gelişmektedir (34). Son zamanlarda, obezite prevalansı kültürel ve çevresel faktörlerdeki (yüksek kalorili diyet, artan porsiyon

boyutu, düşük fiziksel aktivite, sedanter yaşam tarzı) değişiklere bağlı artmaktadır (29).

Adipoz doku disfonksiyonu, obezitenin primer defektidir ve obezite komplikasyonlarına neden olmaktadır (14). Adipoz doku beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üçe ayrılır. Beyaz yağ dokusu (WAT) enerji depolanmasından, kahverengi yağ dokusu (BAT) ise enerji harcanmasından sorumludur. Bej yağ dokusunun BAT kadar olmasa da bir miktar termojenik etkisi vardır. Beyaz yağ dokusu vücutta subkutan bulunurken; kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikebilir. Ektopik yağ birikimi düşük dereceli inflamasyona, insülin direncine ve metabolik komplikasyonlara neden olmaktadır (31). Aynı zamanda adipoz doku, adipokinleri salgılayan bir endokrin organdır. Adipokinler; vücut ağırlığını, iştahı, glukoz homeostazını, inflamasyonu ve kan basıncını düzenlemektedir (9). Obezitede adipoz dokunun inflamasyonu ile adipositlerin disfonksiyonu sonucu proinflamatuvar, aterojenik ve diyabetojenik adipokinler sentezlenir. Obezitede proinflamatuvar adipokinlerin artması, inflamasyonun sürdürülmesi ve insülin direnci gelişmesine katkıda bulunmaktadır (14).

Hipotalamusun tümör invazyonu veya tümör tedavisi sonrasında hasarlanmasına bağlı obezite görülebilmektedir. Çünkü hipotalamus enerji dengesi, iştah ve gıda alımını düzenleyen nöroendokrin merkezdir. Leptin, oksitosin, melatonin ve vaspin gibi periferik sinyaller, hipotalamustaki arkuat nükleusa (ARC) iletilmektedir. ARC'da nöropeptit Y (NPY) ve aguti ile ilişkili peptit (AgRP) sentezleyen oreksijenik nöronlar; proopiomelanokortin (POMC), kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) sentezleyen anoreksijenik nöronlar aktive ya da inhibe edilerek gıda alımı düzenlenmektedir. Bu sistemde bir defekt gelişirse hiperfaji, insülin direnci, enerji dengesizliği sonucu hipotalamik obezite gelişir (35).

Obeziteyle ilişkili diğer endokrin durumlar hipotiroidi, cushing sendromu ve BH eksikliğidir (36).

Obezlerin değerlendirilmesine gelecek olursak öncelikle VKİ hesaplanmalıdır. VKİ değerleri, cinsiyet fark etmeksizin tüm yetişkinlerde aynıdır. Bu yüzden toplumdaki obezitenin en yararlı göstergesidir (37). Ancak bireysel vücut şişmanlığını değerlendirmek için güvenilir bir klinik uygulama değildir. Çünkü iskelet kası ve diğer yağsız vücut kütleindeki varyasyonlar, toplam vücut kütleğinde önemli farklılıklar

oluşturur. Örneğin vücut ağırlığı boyuna göre artmış olan çok kaslı birinde, yanlışlıkla fazla kilolu veya obez kategorisinde VKİ değerleri görülebilir. VKİ'nin olumsuz diğer bir yanı etnik farklılıklar olmasıdır. Yağ kütlesini güvenilir olarak gösteren MRG, biyoimpedans analizi, dual enerjili X-Ray absorpsiyometri gibi yöntemler hastanelerde yaygın olarak bulunmamaktadır. Tüm bunlar daha spesifik bir obezite tanımını engellemiştir (33). Bel çevresi, visseral yağlanmanın iyi bir göstergesidir ve kardiyometabolik hastalıkların yararlı bir öngörücüsüdür (38). VKİ 25-35 kg/m² arasında olanlarda abdominal obezite gözden kaçabilir, bel çevresinin ölçülmesi önerilmektedir. VKİ>35 kg/m² olan hastalarda bel çevresi ölçümü gereksizdir, zaten çoğunun bel çevresi anormaldir (36).

Obezite tanısı konulan hastalarda tedavide hedef, vücut ağırlığının kaybı değildir. Kilo kaybıyla beraber, obezite ile ilgili komplikasyonları önleyerek veya tedavi ederek hastayı iyileştirmektir (39). Tedavide kilo kaybı hedefleri, komplikasyonlara göre şekillenmektedir (38). Dünya sağlık örgütü, obezlerde vücut ağırlığının %5-10'u kadar kilo kaybı önermektedir. Kilo kaybı diyet, fiziksel aktivite ve davranış terapisiyle beraber kapsamlı bir yaşam tarzı değişikliğiyle başarılabilir. VKİ ≥ 30 kg/m² veya VKİ ≥ 27 kg/m² ve komorbiditesi olan hastalarda, yeterince kilo kaybı sağlanamazsa yaşam tarzı değişikliğiyle beraber farmakoterapi başlanabilir. VKİ ≥ 40 kg/m² veya VKİ ≥ 35 kg/m² ve komorbiditesi olan hastalarda, mevcut tedavilerle kilo kontrolü sağlanamıyorsa bariatrik cerrahi uygun olabilir (40).

2.4. HIPOPİTÜİTARİZM VE OBEZİTE İLİŞKİSİ

Obezite, hipopitüiter hastalarda sık görülmektedir. 2003 yılında Japonya'da hipopitüiter 1272 hastada obezite ve hiperlipidemiye etkileyen faktörleri araştırdığı çalışmada, 654 hastanın VKİ'ne bakılmıştır. Bu çalışmada VKİ>25 kg/m² olanlar, obez olarak değerlendirilmiştir. Obezitenin erkeklerde, TSH ve AVP eksikliğinde daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. TSH eksikliğinde obezite artışı, hipotiroidizmde artan su ve sodyum tutulumuna bağlanmıştır. Glukokortikoid tedavisinin, obezite prevalansını etkilemediği sonucuna varılmıştır. Bir grup hastada BH eksikliği belirlenemediği için, BH eksikliğinde obezite oranında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yaş grupları arasında obezite prevalansı açısından farklılık izlenmezken, en genç grupta daha şiddetli obezite (VKİ>30 kg/m²) daha yüksek prevalansta izlenmiştir. Bu sonuç, gençlerde kraniofarenjiom ve germinom gibi

hipotalamik kökenli tümörlerin daha yaygın olmasına bağlanmıştır. AVP eksikliğinde obezite oranında artış, hipotalamik disfonksiyon sonucu obezitenin ortaya çıktığını düşündürmektedir (5). Yine 2007'de Japonya'da yapılan bir çalışmada obezite, desmopressin alan SDI'ü olan hipopitüiter hastalarda SDI'ü olmayan hipopitüiter hastalara göre daha yaygın bulunmuştur (4).

2.5. OKSİTOSİN

Oksitosin ve AVP sadece iki aminoasidi farklı olan kardeş nonapeptitlerdir. AVP ve oksitosin, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde üretilirler ve perifere salınmak üzere nörohipofize taşınırlar (6). Oksitosin retina, pankreas, timus, adrenal medulla, plasenta ve korpus luteum gibi birçok bölgede sentezlenir ancak bunların fizyolojik önemi bilinmemektedir. Oksitosin düzeylerinde hamilelikte östrojene yanıt olarak artış olurken, mensin farklı dönemlerinde değişiklik olmayabilir. Bazı çalışmalarda oksitosinin öğleden sonra en düşük seviyede olduğu, gece yarısından sonra arttığı bildirilmiştir (7).

Oksitosinin, doğumda serviksi olgunlaştırması ve uterusun kasılmasını kolaylaştırması; laktasyon döneminde meme miyoepitel hücrelerini uyarması en iyi bilinen görevleridir. İnsanlarda cinsellik, annelik, sosyal ve duygusal davranışlar üzerine etkileri gösterilmiştir. Oksitosinin birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkisi kanıtlanmıştır (7).

2.5.1. Oksitosin ve Obezite Arasındaki İlişki

Literatürde obezlerde zayıf bireylere göre oksitosin düzeyinin arttığı, değişmediği veya azaldığı ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (41). Çalışmaların çoğunda obezlerde oksitosin düzeyinin arttığı ve oksitosin ile VKİ arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir. Aksine Qian ve ark.'nın çalışmasında ise, obezlerde zayıf bireylere göre daha düşük oksitosin düzeyi gösterilmiştir (42).

Camerino ve ark. oksitosin eksikliği olan farelerde hiperglisemi, insülin duyarlılığının azalmasını ve glikoz intoleransını göstermiştir. Zhang ve ark. ise diyabetik farelere oksitosin uyguladıklarında, glikoz intoleransı ve açlık insülin seviyeleri iyileşmiştir (43). Son çalışmalarda oksitosinin, adipoz doku ve iskelet kasında glukoz alımını ve lipid kullanımını arttırdığı tespit edilmiştir. Tüm bunlar,

oksitosin eksikliğinin insülin direnci ve dislipidemi patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (44).

Qian ve ark. tarafından yapılan çalışmada ilk kez obez ve diyabetik bireylerde kontrollere göre düşük oksitosin düzeyi bulunmuştur. Ancak normal glukoz toleranslı obez ve zayıf bireyler karşılaştırıldığında oksitosin düzeyinde anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Diyabetik olan obez ve zayıf katılımcılarda ise, normal glukoz toleranslı katılımcılara göre oksitosin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Bu durum glukoz homeostazının, obezite ve oksitosin ilişkisini değiştirdiğini düşündürmektedir (44).

İnsan çalışmalarında 4 ile 8 haftalık intranasal oksitosin uygulamasından sonra, gıda alımında azalma ve kilo kaybı raporlanmıştır (2). Yani oksitosin, anoreksijenik bir nöropeptittir. Son çalışmalarda paraventricüler çekirdekdeki oksitosin nöronlarının, leptinin anoreksijenik etkisine aracılık ettiğini kanıtlanmıştır. Leptin, oksitosin nöronlarını uyardığında; ARC ve nükleus soliter traktustaki POMC/CART nöronları aktive edilirken, ARC'daki AgRP/NPY nöronlarını inhibe ederek gıda alımını azaltmaktadır (41).

2.5.2 Oksitosin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki

Oksitosin ve AVP aynı anatomik bölgede üretildiği için, hipofiz cerrahisi sonrası gelişen SDI'da oksitosin eksikliği beklenmektedir (6). Nörohipofizektomi veya hipofiz sapı kompresyonu nedeniyle edinilmiş SDI'lu hayvan modellerinde, plazma oksitosin düzeyi ölçülememiştir. Sıçanlarda hipofiz sapı kompresyonundan sonra hipotalamik supraoptik ve paraventricüler çekirdekte AVP ve oksitosin mRNA ekspresyonunda bir azalma gözlenmiştir. Bunu destekleyen Aulinas ve ark.'nın oksitosinin psikopatoloji üzerine etkisini incelediği çalışmada, SDI'lu olan hipopitüiter erkeklerde anterior hipopitüiter erkeklere ve sağlıklı erkeklere kıyasla plazma oksitosin düzeyi daha düşük bulunmuştur. SDI'lu hastalarda daha yüksek VKİ'nin daha düşük oksitosin düzeyleriyle orantılı olması, bu hastalarda oksitosin eksikliğinin obezite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (45).

2.6. LEPTİN

Leptin, obezitede düşük dereceli inflamasyonda yer alan polipeptit yapılı proinflamatuvar bir adipokindir (9). Obezite (ob) geni tarafından kodlanır (46). Leptinin hipotalamustaki reseptörünü aktive ederek, gıda alımını azaltırken enerji tüketimini arttırdığı gösterilmiştir (9). Glukolipid homeostazı, üreme fonksiyonları, immun sistem, inflamasyon ve kemik fizyolojisi üzerine etkileri kanıtlanmıştır (47). Sirkadiyen ritimde salgılanır; leptin düzeyleri gece yarısı yükselirken, öğleden sonra düşer (48). Çalışmalarda kadınlarda erkeklerden daha yüksek leptin seviyeleri bulunmuştur (46). Ayrıca açlık, diyet, lipodistrofi veya kontrolsüz tip 1 diyabetes mellitus nedenleriyle yağ depoları azalırsa leptin seviyesi düşmektedir (46).

2.6.1 Leptin ve Obezite Arasındaki İlişkisi

Erken başlangıçlı obezite, leptin yolağındaki genlerin mutasyonlarıyla gelişen konjenital leptin eksikliğine ya da direncine bağlı nadir olarak görülebilir. Yaygın obezitede ise yüksek leptin seviyeleri ve leptin direnci kanıtlanmıştır (49). Normalde yağ depoları arttıkça dolaşımdaki leptin düzeyinin yükselerek, iştahı baskılaması ve gıda alımını azaltması beklenir ancak obezlerde durum böyle değildir. Obezlerde zayıf bireylere göre pozitif enerji dengesine yanıt olarak, leptinin düzenleyici rolünün körelendiği düşünülmektedir. Çalışmalarda obezlere leptin uygulanması, nadir görülen leptin eksikliği vakaları dışında vücut ağırlığını azaltmamıştır. Bu veriler obezlerdeki leptin direncini desteklemektedir (46).

İnsan çalışmalarında, serum leptin düzeyiyle vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Obezlerde zayıf bireylere kıyasla daha yüksek serum leptin düzeyi ve adiposit ob mRNA içeriği gösterilmiştir (49). Al-Amodi ve ark.'nın çalışması Suudi obez kadınlarda kontrollere göre daha yüksek leptin düzeyi ve leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyonu doğrulamıştır (9).

Leptin ayrıca insülin duyarlılaştırıcı olarak glukoz ve lipid metabolizmasında görev almaktadır. Konjenital leptin eksikliği olan morbid obezlere leptin replasmanı insülin direnci, adipozite ve dislipidemiye azaltmıştır (48).

Leptin, gıda alımında anoreksijenik bir peptittir. POMC ve CART anoreksijenik nöronları aktive ederek, AgRP ve NPY oreksijenik nöronları inhibe ederek gıda alımını düzenlemektedir. Açlık sırasında leptindeki düşüş, AgRP ve NPY'yi aktive ederek; POMC ve CART'ı inhibe ederek gıda alımını artırır ve enerji tüketimini azaltır.

Leptinin enerji dengesi üzerine diğerk bir etkisi, enerji tüketimini artırmak için WAT'da lipid mobilizasyonunu ve BAT'da termojenezi desteklemektir (9).

2.6.2 Leptin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki

Sivitz ve ark. tarafından suprafizyolojik dozda leptin uyguladıklarında, su alımında artışa ve idrar ozmolalitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu da leptinin ya AVP salınımını ya da AVP'in renal etkisini inhibe edebileceğini düşündürmüştür. Bunu göz önünde bulunduran Özata ve ark.'nın leptinin DI'un patogenezinde mi yoksa DI sonucunda görülen metabolik problemlerde mi katkısı olduğunu incelediği çalışmada, idiyopatik SDI'u olan erkeklerde plazma leptin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı farklı olmadığı ve plazma leptin düzeyi ile idrar ozmolalitesi, plazma ozmolalitesi veya idrar hacmi arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur. Bu da AVP eksikliğinin plazma leptin seviyeleri üzerine etkili olmadığını düşündürmüştür (12).

BH eksikliğinde vücut yağ oranının arttığı ve vücut kompozisyonunun bozulduğu bilinmektedir. Leptin ise vücut yağ oranıyla korele olarak arttığı için çalışmalarda BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarda leptin düzeyi incelenmiştir. Bazı çalışmalarda Li ve ark.'nın çalışmasındaki gibi leptin düzeyi BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, VKİ ve vücut yağ oranı ile arasında korelasyon saptanmamıştır (1). Bazılarında ise Salman ve ark.'nın çalışmasındaki gibi BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarda leptin düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (10).

2.7. VASPİN

Vaspin, serin proteaz inhibitörü olan insülin duyarlaştırıcı bir adipokindir. İlk kez Hida ve ark. tarafından obez ve diyabetik bir sıçan modelinin visceral yağ dokusunda keşfedilmiştir. Bu çalışmada obezite ve plazma insülin seviyesinin zirve yaptığı dönemde, vaspin en yüksek düzeyde bulunmuştur. Vaspin insanlarda yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası, pankreas ve deri gibi çeşitli bölgelerde üretilmektedir (9). Birkaç çalışmada, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek vaspin düzeyi bulunmuştur (50). Vaspin düzeyi, diyabet progresyonu ve kilo kaybı sonucu azalmaktadır (9).

2.7.1 Vaspin ve Obezite Arasındaki İlişki

Yüksek vaspin düzeylerinin, obez ve diyabetik bireylerde metabolik komplikasyonlara sekonder insülin direncinin telafi edici bir yanıtı olduğu düşünülmektedir (13). İnsülin direnci olan obez farelere vaspin uygulanması, glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirmiştir. Bu sebeple vaspinin, henüz bilinmeyen insülin proteazlarını antagonize edebileceği düşünülmektedir (51). Çoğu çalışmada diyabetiklerde serum vaspin düzeyinin arttığı ve vaspin ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon bulunurken, literatürde farklı sonuçlar da bulunmaktadır (50). Youn ve ark.'nın çalışmasında ise serum vaspin düzeyi ile obezite ve insülin direnci ilişkiliyken, diyabetiklerde bu ilişki gösterilememiştir. Kısaca, serum vaspin düzeyi ile insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması belirteçleri arasındaki korelasyon hala belirsizdir (52). Vaspin ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen son meta-analizde, obez ve diyabetik hastalarda yüksek vaspin düzeyi gösterilmiştir (9).

Vaspin, gıda alımında anoreksijenik bir adipokindir. Sıçanlara santral vaspin uygulandığında azalan gıda alımına, NPY'nin azalmasına ve POMC mRNA düzeylerinin artmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Vaspinin beslenme davranışını düzenlediği mekanizma belirsizdir, bir anoreksijenik faktörü yıkan proteazı inhibe ettiği düşünülmektedir (14).

2.7.2 Vaspin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki

Hipofiz ve vaspin arasındaki ilişkiyi araştıran Gonzalez ve ark. hipofiz diseksiyonu yapılan sıçanlarda hipofiz fonksiyon bozukluğunun vaspin düzeyini değiştirdiğini bulmuştur (15). Aynı çalışma, sıçanlardaki BH eksikliği ve hipotiroidinin vaspini baskıladığı göstermiştir (52).

2.8. MELATONİN

Melatonin, epifizde triptofandan sentezlenir. Triptofanın hidroksilasyonu ile 5-hidroksitriptofan, 5-hidroksitriptofanın dekarboksilasyonu ile serotonin, serotonin asetilasyonu ile N-asetilserotonin, N-asetilserotonin metilasyonu ile üretilir. Melatoninin ritmik sentezini pineal bezin patolojik veya travmatik sempatik denervasyonu ve β -adrenerjik antagonistler bozabilir. Melatonin reseptörü 1 ve melatonin reseptörü 2 üzerinden etkisini gösterir. Melatonin termoregülasyon,

antiinflamatuar, antineoplastik, antioksidan, üreme fonksiyonları üzerine etkili bir pleiotropik hormondur. Uyku bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır (53).

2.8.1 Melatonin ve Obezite Arasındaki İlişki

Melatonin, aktivite-besleme/dinlenme-açlık döngüsünü senkronize eden metabolik süreçlerin sirkadiyen ritmini etkileyen güçlü bir kronobiyotiktir. Melatonin seviyesi gece boyunca yükselir, gece başlangıcında zirveye ulaşır ve gün ışığıyla düşer. Bu tepe noktasında veya zamanlamasında herhangi bir değişiklik, sirkadiyen ritim bozukluğunun doğrudan bir ölçüm yolu olan kronodisrupsiyona neden olur. İnsanlarda özellikle gece vardiyasında çalışanlarda, kronodisrupsiyonun obezite ve komplikasyonlarına neden olduğu gösterilmiştir (16).

Bartness ve ark. pinealektomili hamsterlarda kısa fotoperiyot sonrası kilo alımı olduğunu bulmuştur, bu sonuç melatonin ve vücut ağırlığı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Son hayvan çalışmaları, melatonin takviyesinin vücut ağırlığını azalttığını göstermiştir. Bazı insan çalışmalarındaysa, melatoninin vücut ağırlığı üzerine etkisiz olduğu bulunmuştur. Delpino ve ark.'nın 23 çalışmayı içeren meta-analizinde, 11 çalışmada melatonin tedavisinin plaseboya kıyasla kilo kaybı, VKİ veya bel çevresi üzerinde önemli etkileri gösterilmiştir (30).

Kemirgenlerde melatoninin insülin duyarlılığını iyileştirdiği, hepatik glikojen sentezini arttırdığı böylece hiperglisemiye azalttığı doğrulanmıştır. McMullan ve ark. tarafından sağlıklı kadınlarda, gece alınan idrarda melatonin metaboliti olan 6-sulfatoksimeatonin seviyesi ile insülin direnci arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sun ve ark. da 12 hafta boyunca melatonin tedavisi alan obezlerde, insülin direncinde belirgin düşme tespit etmiştir. Ayrıca melatonin reseptörü 2 geninde varyasyonun, glukoz homeostazını bozduğu tespit edilmiştir. Aksine, bazı insan çalışmalarında da melatoninin hiperglisemiye yol açtığı gösterilmiştir (30).

Melatoninin adipoz dokuda yağ depolama, BAT büyümesi, bej adipogenezi ve WAT esmerleşmesi, adipokinlerin regülasyonu ve enerji harcanmasını etkilediği bildirilmiştir (30).

Melatonin, anoreksijenik bir hormondur. Hipotalamusta melatonin, oreksijenik nöropeptitleri (NPY/AgRp) azaltır ve anoreksijenik nöropeptitleri (POMC/CART) artırır (16).

2.8.2 Melatonin ve Hipopitüitarizm Arasındaki İlişki

Hayvan çalışmalarında, AVP'in epifizden melatonin salgısını düzenlediği gösterilmiştir (17). Melatonin de ön hipofiz hormonlarının sentezini düzenlemektedir. Ancak hipofiz ve melatonin arasındaki ilişki henüz belirsizdir (54). Catrina ve ark.'nın AVP ve melatonin arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, desmopressin uyguladıkları SDI hastalarında plazma melatonin sekresyonu normal olduğu için AVP'in melatonin salgısını düzenlemediği düşünülmüştür. Yine bir çalışmada BH ve melatonin arasındaki belirsizliği aydınlatmak için BH eksikliği olan çocuklarda 24 saatlik idrarda melatonin metaboliti olan 6-sülfatoksimelatonin düzeyine bakılmıştır. BH eksikliği olan çocuklarda daha düşük 6-sülfatoksimelatonin düzeyi saptanmıştır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ BELİRLENMESİ

12.10.2021 tarihli ve 2021TIPFO35 nolu kararıyla alınan etik kurul onayını takiben çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-75 yaş arasında dahil olma kriterlerini karşılayan SDI’u olmayan hipopitüiter (HP-SDI) 30 hasta, SDI’u olan hipopitüiter (HP+SDI) 30 hasta, obez 30 hasta ve kontrol grubundaki 30 kişiyle beraber 120 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya hamile veya emziren kadınlar; bilinen psikiyatrik hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malignite öyküsü olanlar; anterior hipopitüitarizm hastalarında parsiyel veya geçici SDI öyküsü olanlar; beta bloker ve antipsikotik ilaç kullananlar dahil edilmemiştir.

Polikliniğimizde takipli SDI olan veya olmayan hipopitüiter hastalardan en az 3 aydır hormon replasman tedavisi alanlar ve tedavileri yeterli olarak değerlendirilenler; fonksiyonel hipofiz adenomu varsa remisyonunda olan katılımcılar dahil edilmiştir. Obezite grubuna sekonder obezite nedenleri dışlanmış, VKİ>30 kg/m² olan hastalar katılmıştır. Metformin kullanan prediyabetik obezler dahil edilirken, diyabetik ve koroner arter hastalığı olan obezler dahil edilmemiştir. Kontrol grubuna VKİ<25 kg/m² olan bireylerden, bilinen ek hastalığı ve ilaç kullanımını olmayanlar seçilmiştir.

3.2. ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların demografik özellikleri, anamnezi ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Katılımcıların boyu ve vücut ağırlığı standart tekniklerle ölçülmüştür. Ölçüm sırasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarları (palto, mont, ayakkabı gibi) çıkarıldı. VKİ; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Vücut yağ dağılımı yüzdesine bioelektrik impedans analizi (BIA) ile bakılmıştır. BIA’daki bazal metabolizma hızı (BMR), yağ oranı yüzdesi (FAT%), gövde yağ oranı yüzdesi (Trunk FAT%), yağsız vücut kütlesi (FFM), tüm vücut empedansı (WBI) değerleri kullanılmıştır.

Katılımcılardan bir gecelik açlık sonrasında sabah 08.00-09.00 saatleri arasında biyokimyasal testlerden açlık kan şekeri, açlık insülini, üre, kreatinin, sodyum,

potasyum, alanin aminotransferaz, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol, trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL); biyokimyasal hormonal testlerden GH, IGF-1, ACTH, kortizol, TSH, T4, T3, FSH, LH, östrojen, total testosteron, PRL ve hemogram rutin olarak çalışılmaktadır. İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirme indeksi (HOMA-IR) 'açlık plazma insülin X açlık kan şekeri (mg/dL) / 405'(56) formülü kullanılarak her hasta için hesaplanarak, HOMA-IR ≥ 2.5 üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi.

Rutin kan alımı sırasında yaklaşık 10 ml venöz kan alınarak biyokimya tüpünde, uygun taşıma koşulları sağlanarak en kısa sürede Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırılmıştır. Oksitosin, leptin, vaspın ve melatonin için alınan kanların, santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar tüm gruplar tamamlanıncaya kadar -20°C 'de saklanmıştır.

3.3. ENZYME-LINKED İMMUNOSORBENT ASSAY (ELİSA) YÖNTEMİYLE OKSİTOSİN, LEPTİN, VASPİN ve MELATONİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Kontrol grubu ve hasta gruplarında alınan biyokimya tüpündeki kan örnekleri 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum eldesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma örneklerinin tamamlanmasına kadar elde edilen serumlar -20°C de muhafaza edildi. Serum örneklerinden leptin, oksitosin, melatonin, vaspın (Visceral adipose-specific serine protease inhibitör) seviyeleri Elisa kit protokolleri uygulanarak tespit edildi. Leptin için "Human Leptin Elisa Kit" (BT LAB, Cat No: E1559Hu), oksitosin için "Human Oxytocin Elisa Kit" (BT LAB, Cat no: E1046Hu), Melatonin için "Human Melatonin Elisa Kit" (BT LAB, Cat No: E1013Hu), Vasp için "Human Visceral adipose-specific serine protease inhibitör Elisa Kit" (BT LAB, Cat no: E0921Hu) çalışma kitleri kullanılmıştır. Deneyler ilgili kitlerin çalışma protokolleri doğrultusunda üretici firmanın belirlemiş olduğu şekilde gerçekleştirilmiştir. Kit içindeki kimyasalların hazırlanışı, standartların ayarlanması ve kit protokol uygulamaları aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır. Bütün kitler aynı ticari firmaya ait olduğu için çalışma basamakları aynı olup sadece içerdiği antikor ve plakalar birbirinden farklıdır. Genel kimyasalların hazırlanması ve prosedür şu şekildedir:

Wash buffer: 20 ml'lik konsantre yıkama tamponuna 500 ml distile su eklenerek 25x'den 1x'e seyreltilerek hazırlanmıştır.

Standart Solüsyonları: Seri dilüsyon işlemleri ile her bir Elisa için uygulama konsantrasyonları kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir.

Leptin ve VASP için ana stok standart 12.8 ng/mL'den seri dilüsyonlarla seyreltilerek 6.4 ng/mL, 3.2 ng/mL, 1.6 ng/mL, 0.8 ng/mL, 0.4 ng/mL ve 0.2 ng/mL olacak şekilde uygulanmıştır. Melatonin için ana stok standart 1280 ng/L'den seri dilüsyonlarla seyreltilerek 640 ng/L, 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L ve 20 ng/L olacak şekilde uygulanmıştır. Oksitosin için ana stok standart 640 pg/mL'den seri dilüsyonlarla seyreltilerek 320 pg/mL, 160 pg/mL, 80 pg/mL, 40 pg/mL, 20 pg/mL ve 10 pg/mL olacak şekilde uygulanmıştır.

1. Çalışmaya başlamadan önce, 20 dakika kit malzemeleri ve örnekleri oda sıcaklığına getirilmiştir.
2. 25x yıkama tamponu, 1x çalışma solüsyonuna dilüe edilmiştir.
3. Referans standartlar hazırlanmıştır.
4. 50 µl standartlar kuyucuklara eklenmiştir. Örnekler 50 µl olacak şekilde kuyucuklara koyulmuştur. Örnek uygulanan kuyucuklara ayrıca 10 µl antibody (her elisa için farklı olan anti-vaspin antibody, anti-oksitosin antibody, anti-melatonin antibody ve anti-leptin antibody) eklenmiştir. Standart kuyucuklar zaten antibody içerdiği için olanlara biotilyated antibody koyulmamıştır. Daha sonra blank (Kör) kuyucuk hariç standart ve örnek koyulan kuyulara 50 µl streptavidin HRP eklenmiştir. Elisa komponentleri ve örnekler karıştırılıp seal ile kapatılmış bu şekilde 60 dakika 37 °C' de inkübe edilmiştir.
5. İnkübasyondan sonra sıvılar uzaklaştırılmıştır. Aspirasyon ve 5 defa yıkama tamponu ile yıkama işlemi yapılmıştır.
6. Yıkama sonrası tüm kuyucuklara (kör dahil)50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklenip 10 dakika 37 °C'de karanlıkta inkübe edilmiştir.
7. İnkübasyon sonrası 50 µl Stop solüsyona eklenip 450 nm de mikropłaka okuyucu cihazı (Termo) ile okuma işlemi yapılmıştır.
8. Sonuçlar hesaplanıp analiz edilmiştir.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün oldukça kuvvetli düzeyde olduğu (F=0.639) görülmüştür. Çalışma 4 grup olacağından, orta düzeyde etki büyüklüğü beklentisine göre (F=0.3) yaptığımız güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 120 kişi (her grup için en az 30 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca ile; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi ve İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle ve Doğrusal regresyon analizi ile incelenmiştir. İncelenen bağımlı değişkenlerde Yaş ve vki etkisini kontrol altına alarak gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Kovaryans Analizi kullanılmıştır. Kovaryans analizi sonuçlarının ifade edilmesinde ortalama \pm standart hata ve %95 Güven aralığı değerleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza HP-SDI 30 hasta, HP+SDI 30 hasta, obez 30 hasta ve kontrol grubundaki 30 kişiyle beraber toplam 120 katılımcı dahil edildi. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $39,9 \pm 11,9$ yıl olarak bulundu. 120 katılımcının 64'ü kadın, 56'si erkekti. Tablo 5'de tüm katılımcıların klinik verilerine yer verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmadaki tüm katılımcıların klinik verileri

Parametreler	Min-Max	Medyan	Ort \pm SS/ n
Yaş (yıl)	18-74	38,5	$39,9 \pm 11,9$
Cinsiyet	Kadın		64
	Erkek		56
VKİ (kg/m ²)	18,1-54,7	27,1	$29,5 \pm 8,1$
BMR (kj)	4565-12820	6740,5	$6931,7 \pm 1688,2$
FAT (%)	11,9-49,4	29,3	$30,3 \pm 9,7$
FFM (kg)	34,5-94,7	53,9	$54,9 \pm 13,2$
WBI (Ω)	387-857	572,5	$585,4 \pm 110,8$
Trunk FAT (%)	9,5-46,5	28,7	$28,8 \pm 8,8$
HP-SDI			30
HP+SDI			18
İzole SDI			12
Obez			30
Kontrol			30

Ort:Aritmetik ortalama, SS:Standart sapma, Min-Max: minimum- maksimum değer

Hipopitüiter hastalarda, en sık alta yatan etiyoloji hipofiz adenomu ve idiopatik nedenler olarak bulundu. Hipopitüiter hastalardan 4'ünün akromegali, 2'sinin cushing hastalığı tanısı vardı ancak hastalıkları aktif değildi. HP-SDI grupta, 4 hasta (hepsinde izole hipogonadotropik hipogonadizm) dışındaki diğer hastalarda çoklu hormon eksikliği (>1) vardı. HP+SDI grupta sadece 12 hastada izole SDI varken, diğerlerinde çoklu hormon eksikliği izlendi. Tablo 6'da hipopitüiter hastalarda, alta yatan etiyolojik nedenler ve hormon eksikliklerinin dağılımı gösterilmiştir. Hipopitüiter hastalardan santral adrenal yetmezliği, hipotiroidisi ve DI' u olan tüm hastalar hormon replasman tedavisini alıyordu. Hiçbir hasta, BH replasmanı almıyordu. Hipogonadizmi olan postmenopozal dönem dışındaki kadınlar ve erkekler hormon tedavisi alıyordu. Tablo 6'da görüldüğü gibi HP-SDI gruptaki hastaların 17'sinin cerrahi ve 6'sının radyoterapi öyküsü varken, HP+SDI gruptaki hastalarının 12'sinin cerrahi ve 3'ünün radyoterapi öyküsü vardı.

Tablo 6. Hipopitüiter hastaların klinik öyküsü

Altta yatan etiyoloji	HP-SDI (n)	HP+SDI (n)
Hipofiz adenomu	14	9
İdiyopatik	6	11
Empty sella	4	0
Kraniyofarenjiyom	3	5
Sheehan sendromu	2	0
Langerhans hücreli histiyozis	0	3
Travma	0	1
Hipofizit	0	1
Stalk anomalisi	1	0
Hormon eksiklikleri		
BH/IGF-1	21	16
ACTH	24	11
TSH	26	11
FSH/LH	27	12
PRL	9	4
ADH	0	12
Cerrahi öyküsü	+	17
	-	13
Radyoterapi öyküsü	+	6
	-	24

HP-SDI, HP+SDI ve obez gruptaki hastaların yaşlarının ortalamaları birbirine benzer olmasına rağmen, HP-SDI ve HP+SDI gruptaki hastaların yaşları, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Kontrol ve obez grubun yaşları arasında istatistiksel fark yoktu. 4 grup karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı açısından farklılık saptanmadı. VKİ, fat% ve trunk fat% değerleri HP-SDI ve HP+SDI grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, obez grupta bu iki gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Bu 3 grubun VKİ, fat%, trunk fat% değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). BMR ve FFM değerleri obez grupta diğer 3 gruptan anlamlı olarak daha yüksekken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. WBI değeri obez grupta diğer gruplardan, HP+SDI grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,05$). HP-SDI grubunda HP+SDI ve kontrol grubuna göre WBI değerinde farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arası antropometrik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Analiz	HP-SDI	HP+SDI	Obez	Kontrol	p	
Yaş (yıl)	Ort±ss	42,9±12,9	43,7±15,4	38,8±8,2	34,4±7	0,007 ^{ce}	A
	Med	43	43	38	34,5		
Cinsiyet	K n	11	18	17	18	0,208	X ²
	E n	19	12	13	12		
VKİ (kg/m ²)	Ort±ss	27,4±5,3	29,5±8	38,5±5,8	22,5±1,7	0,0001 ^{b,c,d,f}	K
	Med	26,8	27,6	38	22,8		
BMR (kj)	Ort±ss	6661±1383	6729±1694	8194±1793	6143±1135	0,0001 ^{b,d,f}	K
	Med	6475	6450	7590	5651		
Fat (%)	Ort±ss	28,3±7,4	31,8±9,9	39±7,2	22,2±5,3	0,0001 ^{b,c,d,e,f}	A
	Med	27,6	32,5	40,5	22,3		
FFM (kg)	Ort±ss	53,4±11,8	53,1±13,1	63,6±13,8	49,5±9,9	0,001 ^{b,d,f}	K
	Med	52,5	50,7	59,3	45,4		
WBI (Ω)	Ort±ss	614±118	585±117	500±71	643±75	0,0001 ^{b,d,e,f}	K
	Med	597	569	490	640		
Trunk Fat (%)	Ort±ss	27,9±6,8	29,8±8,3	37,3±4,9	20,1±5,2	0,0001 ^{b,c,d,ef}	A
	Med	29,1	28,4	37,3	20,2		

A: ANOVA testi, K: Kruskal-Wallis testi, X²: Ki kare testi, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Med: Medyan, E: Erkek, K: Kadın

p: Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

^a: HP-SDI ve HP+SDI grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

^b: HP-SDI ve obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

^c: HP-SDI ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

^d: HP+SDI ve obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

^e: HP+SDI ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

^f: Obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

4 grup arasında kreatin, LDL, kolesterol, PRL parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. HP-SDI, HP+SDI ve obez gruptaki hastaların WBC ve TG değerleri kontrol grubundan daha yüksekken ($p<0,05$), bu 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. HP-SDI, HP+SDI ve obez gruptaki hastaların HDL düzeyi kontrol grubundan daha düşükken ($p<0,05$), bu 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. AKŞ değeri HP-SDI ve HP+SDI grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, obez grupta bu iki gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). 3 grubun AKŞ değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Obez grupta insülin ve HOMA-IR değeri diğer 3 gruptan istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İnsülin ve HOMA-IR değeri HP+SDI grubunda HP-SDI ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekken ($p<0,05$), HP-SDI ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi. ALT değeri obez grupta kontrol ve HP-SDI grubundan anlamlı olarak daha

yüksek saptandı ($p<0,05$). ALT değeri HP+SIDI grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,05$), HP+SIDI ve obez grup arasında anlamlı fark bulunmadı. HP-SIDI grubuyla HP+SIDI ve kontrol grubu arasında ALT değerinde anlamlı fark bulunmadı. Oksitosin düzeyi HP-SIDI ve HP+SIDI grupta obez gruptan anlamlı olarak daha düşükken ($p<0,05$), HP-SIDI ve HP+ SIDI grup arasında anlamlı fark görülmedi. Oksitosin düzeyi bu 3 grupta kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Leptin düzeyi obez grupta diğer 3 gruptan daha düşükken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Vaspin düzeyi obez grupta HP-SIDI ve HP+SIDI olan gruptan anlamlı olarak daha düşükken ($p<0,05$), bu 3 grupta kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Vaspin düzeyinde HP-SIDI ve HP+SIDI grupları arasında anlamlı fark yoktu. Melatonin düzeyi HP+SIDI ve obez grupta kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Melatonin düzeyinde HP-SIDI ve diğer gruplar arasında; obez ve HP+SIDI arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arası metabolik ve hormon parametrelerinin karşılaştırması

Parametreler		HP-SIDI	HP+SIDI	Obez	Kontrol	p	
WBCX10 ³ /ml	Ort±ss	10,5±11,3	8,2±2,2	8±2,1	6,7±1,4	0,01 ^{c,e,f}	K
	Med	8,1	7,8	7,8	6,7		
Kreatinin (mg/dL)	Ort±ss	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,2	0,8±0,1	0,338	K
	Med	0,8	0,8	0,8	0,8		
AKŞ (mg/dL)	Ort±ss	88±13,7	94,9±21,2	103,8±30,1	87,4±6	0,0001 ^{b,d,f}	K
	Med	84,5	89	95,5	86		
İnsulin (mU/L)	Ort±ss	8,2±5,8	15,9±13	22,3±19	6,8±2,1	0,0001 ^{a,b,d,e,f}	K
	Med	6,5	12,7	18,6	7,2		
HOMA-IR	Ort±ss	1,8±1,3	3,7±3,2	6,7±11,1	1,5±0,5	0,0001 ^{a,b,d,e,f}	K
	Med	1,7	2,7	4,4	1,5		
ALT (IU/L)	Ort±ss	19,6±11,4	24±20,2	27,7±15,6	15,7±8,5	0,001 ^{b,e,f}	K
	Med	15,5	18	23	14		
LDL (mg/dL)	Ort±ss	123,7±50,7	120,5±31,1	117,5±27,2	99,5±32,7	0,053	A
	Med	108	120	117,5	97		
Kolesterol(mg/dL)	Ort±ss	202,9±58,9	196±37,9	193,9±30,7	174±36,2	0,111	K
	Med	198	197,5	190	170		
HDL (mg/dL)	Ort±ss	54,4±18,7	52,5±30,1	45,3±12,8	58,7±12,9	0,001 ^{c,e,f}	K
	Med	49,5	45	43	59,5		

Tablo 8 (Devam). Gruplar arası metabolik ve hormon parametrelerinin karşılaştırması

Parametreler		HP-SDI	HP+SDI	Obez	Kontrol	P	
Oksitosin (pg/mL)	Ort±ss	72,1±141,8	54,8±70	102,5±135,9	203,6±163,9	0,0001 ^{b,c,d,e,f}	K
	Med	21,1	25,2	43,8	158,5		
Leptin (ng/mL)	Ort±ss	2,2±2,4	2±1,7	3,7±3,2	3,2±2,7	0,0001 ^{b,d,f}	K
	Med	1,2	1,5	2,7	2,2		
Vaspin (ng/mL)	Ort±ss	1,5±1,7	1,4±1,3	1,5±2,7	3,1±2,4	0,0001 ^{b,c,d,e,f}	K
	Med	0,9	1,1	0,1	2,1		
Melatonin (ng/mL)	Ort±ss	167,8±209,2	152±119,3	237,3±299,6	347,5±268,2	0,001 ^{e,f}	K
	Med	92,3	109,4	126,8	231,2		

A: ANOVA testi, K: Ksruskal-Wallis testi, WBC: Lökosit, AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz

p: Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi.

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

^a: HP-SDI ve HP+SDI grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

^b: HP-SDI ve obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

^c: HP-SDI ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

^d: HP+SDI ve obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

^e: HP+SDI ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

^f: Obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

HP+SDI gruptaki izole SDI'lu 12 hastayla SDI dahil çoklu hormon eksikliği olan 18 hastanın metabolik ve hormon parametrelerinin karşılaştırmasına Tablo 9'da yer verilmiştir. SDI dahil çoklu hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda LDL ve kolesterol değerleri daha yüksek saptandı (p<0,05). Bu iki hasta grubunda serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 9. HP+SDI gruptaki izole SDI hastalarıyla SDI dahil çoklu hormon eksikliği olan hastaların metabolik ve hormon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler		HP+SDI (n:18)	İzole SDI* (n:12)	p
VKİ	Ort±ss	28,5±7,9	31,04±8,29	0,3
	Med	25,6	28,95	
HOMA-IR	Ort±ss	3,14±2,39	4,68±4,21	0,64
	Med	2,65	2,9	
LDL (mg/dL)	Ort±ss	129,1±33	107,5±23,3	0,06
	Med	130	109	

Tablo 9 (Devam). HP+SDI gruptaki izole SDI hastalarıyla SDI dahil çoklu hormon eksikliği olan hastaların metabolik ve hormon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler		HP+SDI (n:18)	İzole SDI* (n:12)	p
Kolesterol(mg/dL)	Ort±ss	208,9±39,3	176,6±26,6	0,03
	Med	198,5	176	
HDL (mg/dL)	Ort±ss	54,2±38,3	50±10,3	0,49
	Med	44	51	
TG (mg/dL)	Ort±ss	164,5±78	121,4±57,2	0,11
	Med	148,5	100,5	
Oksitosin (pg/mL)	Ort±ss	56,4±68,9	52,4±74,6	0,98
	Med	25,4	24,5	
Leptin (ng/mL)	Ort±ss	2,06±1,88	1,94±1,45	0,84
	Med	1,48	1,5	
Vaspin (ng/mL)	Ort±ss	1,58±1,46	1,25±0,96	0,34
	Med	1,29	1,08	
Melatonin (ng/mL)	Ort±ss	169,3±137,3	127,3±87,5	0,34
	Med	104,3	112,6	

Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Med: Medyan

*: HP+SDI grubundaki izole SDI hastaları

p: Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi.

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Korelasyon testi sonrasında HP-SDI grupta leptin düzeyiyle BMR ve FFM arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=0,424$; $r=0,422$), istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); fat % ve trunk fat % arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,426$; $r=-0,432$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); vaspin düzeyiyle fat % ve trunk fat % arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,439$; $r=-0,556$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir doğrusal ilişki saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. HP-SDI grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspin düzeyi arasındaki korelasyon

Parametreler	Analiz	Melatonin (ng/mL)	Oksitosin (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	Vaspin (ng/mL)
Yaş (yıl)	r	-0,194	-0,236	-0,23	-0,132
	p	0,305	0,209	0,221	0,488
VKİ (kg/m ²)	r	-0,152	0,066	-0,027	-0,253
	p	0,424	0,728	0,886	0,177
BMR (kj)	r	0,006	0,324	0,424*	0,176
	p	0,975	0,08	0,02	0,351

Tablo 10 (Devam): HP-SDI grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspin düzeyi arasındaki korelasyon

Parametreler	Analiz	Melatonin (ng/mL)	Oksitosin (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	Vaspin (ng/mL)
Fat (%)	r	-0,148	-0,291	-,426*	-,439*
	p	0,434	0,118	0,019	0,015
FFM (kg)	r	0,002	0,317	,422*	0,191
	p	0,99	0,088	0,02	0,312
WBI (Ω)	r	0,099	-0,272	-0,305	-0,12
	p	0,601	0,147	0,101	0,529
Trunk Fat (%)	r	-0,218	-0,278	-,432*	-,556**
	p	0,248	0,137	0,017	0,001
WBCX10 ³ /ml	r	0,11	0,093	0,124	0,026
	p	0,562	0,627	0,514	0,89
Kreatinin (mg/dL)	r	0,131	0,119	0,093	-0,052
	p	0,49	0,532	0,624	0,786
AKŞ (mg/dL)	r	-0,042	-0,083	0,024	-0,211
	p	0,826	0,661	0,902	0,262
İnsulin (mU/L)	r	-0,007	-0,021	0,085	-0,153
	p	0,969	0,912	0,654	0,419
HOMA-IR	r	0,295	0,066	0,246	0,132
	p	0,114	0,729	0,189	0,485
ALT (IU/L)	r	0,001	-0,09	-0,011	-0,274
	p	0,995	0,636	0,953	0,143
LDL (mg/dL)	r	-0,001	-0,152	-0,303	-0,314
	p	0,995	0,423	0,104	0,091
Kolesterol(mg/dL)	r	0,012	-0,109	-0,201	-0,2
	p	0,948	0,565	0,286	0,29
HDL (mg/dL)	r	-0,076	-0,212	-0,242	-0,299
	p	0,691	0,26	0,199	0,109
TG (mg/dL)	r	-0,214	-0,11	-0,025	-0,005
	p	0,257	0,563	0,895	0,979
PRL (ug/l)	r	-0,042	0,029	-0,078	0,067
	p	0,824	0,878	0,683	0,723

Korelasyon testi sonrasında HP+SDI grupta oksitosin düzeyiyle yaş, HOMA-IR, ALT arasında negatif yönlü, orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,578$; $r=-0,527$; $r:-0,445$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); leptin düzeyiyle yaş, HOMA-IR , ALT arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,450$; $r=-0,568$; $r=-0,623$) istatistiksel olarak

anlamli ($p<0,05$); vaspin düzeyiyle HOMA-IR ve ALT düzeyi arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,619$; $r=-0,507$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); melatonin düzeyiyle FFM, HOMA-IR ve ALT arasında negatif yönlü, orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,400$; $r=-0,564$; $r=-0,565$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir doğrusal ilişki bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. HP+SDI grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspin düzeyi arasındaki korelasyon

Parametreler	Analiz	Melatonin (ng/mL)	Oksitosin (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	Vaspin (ng/mL)
Yaş (yıl)	r	-0,231	-,578**	-,450*	-0,307
	p	0,228	0,001	0,014	0,105
VKİ (kg/m ²)	r	-0,102	-0,158	-0,227	-0,115
	p	0,599	0,413	0,237	0,554
BMR (kJ)	r	-0,319	-0,191	-0,22	-0,252
	p	0,092	0,32	0,252	0,188
Fat (%)	r	0,251	0,156	0,109	0,147
	p	0,19	0,418	0,575	0,446
FFM (kg)	r	-,400*	-0,263	-0,285	-0,317
	p	0,031	0,168	0,134	0,094
WBI (Ω)	r	0,273	0,358	0,316	0,25
	p	0,151	0,056	0,095	0,192
Trunk Fat (%)	r	0,15	0,106	0,023	0,158
	p	0,437	0,585	0,905	0,413
WBCX10 ³ /ml	r	0,193	0,124	0,046	0,038
	p	0,317	0,523	0,813	0,843
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,196	-0,284	-0,241	-0,21
	p	0,308	0,135	0,208	0,275
AKŞ (mg/dL)	r	-0,008	-0,119	-0,018	0,043
	p	0,966	0,548	0,929	0,828
İnsulin (mU/L)	r	-0,017	-0,155	-0,031	0,02
	p	0,933	0,432	0,876	0,921
HOMA-IR	r	-,564**	-,527**	-,568**	-,619**
	p	0,001	0,003	0,001	0
ALT (IU/L)	r	-,565**	-,445*	-,623**	-,507**
	p	0,001	0,016	0	0,005
LDL (mg/dL)	r	0,305	0,102	0,039	0,185
	p	0,108	0,598	0,839	0,338

Tablo 11 (Devam). HP+SDI grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspın düzeyi arasındaki korelasyon

Parametreler	Analiz	Melatonin (ng/mL)	Oksitosin (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	Vaspın (ng/mL)
Kolesterol(mg/dL)	r	0,345	0,148	0,13	0,275
	p	0,067	0,444	0,5	0,149
HDL (mg/dL)	r	-0,076	0,076	0,063	-0,008
	p	0,694	0,697	0,744	0,966
TG (mg/dL)	r	0,243	-0,027	0,02	-0,024
	p	0,203	0,888	0,919	0,901
PRL (ug/l)	r	0,233	0,084	0,123	0,165
	p	0,224	0,664	0,524	0,392

Korelasyon testi sonrasında obez grupta melatonin düzeyiyle yaş arasında negatif yönlü, orta düzeyde ($r=-0,481$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir doğrusal ilişki saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Obez grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspın düzeyi arasındaki korelasyon

Parametre	Analiz	Melatonin (ng/mL)	Oksitosin (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	Vaspın (ng/mL)
Yaş (yıl)	r	-,481**	-0,337	-0,311	-0,344
	p	0,007	0,069	0,095	0,067
VKİ (kg/m ²)	r	-0,012	0,082	0,121	0,066
	p	0,952	0,668	0,525	0,735
BMR (kj)	r	0,048	0,083	-0,029	0,124
	p	0,803	0,661	0,879	0,523
Fat (%)	r	-0,229	-0,208	-0,1	-0,214
	p	0,224	0,271	0,598	0,266
FFM (kg)	r	0,052	0,064	-0,03	0,101
	p	0,786	0,738	0,877	0,604
WBI (Ω)	r	0,115	-0,029	-0,009	-0,017
	p	0,544	0,879	0,962	0,929
Trunk Fat (%)	r	-0,053	-0,161	0,048	-0,126
	p	0,781	0,395	0,803	0,513
WBCX10 ³ /ml	r	0,225	-0,024	0,177	0,233
	p	0,231	0,899	0,349	0,223
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,106	0,003	0,035	0,166
	p	0,576	0,989	0,853	0,388

Tablo 12 (Devam). Obez grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspin düzeyi arasındaki korelasyon

Parametre	Analiz	Melatonin (ng/mL)	Oksitosin (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	Vaspın (ng/mL)
AKŞ (mg/dL)	r	-0,005	-0,052	0,013	0,133
	p	0,978	0,788	0,945	0,501
İnsulin (mU/L)	r	0,017	-0,006	0,068	0,179
	p	0,931	0,975	0,728	0,363
HOMA-IR	r	0,219	0,135	0,03	0,158
	p	0,246	0,477	0,875	0,412
ALT (IU/L)	r	0,183	0,104	0,067	0,084
	p	0,333	0,586	0,726	0,666
LDL (mg/dL)	r	-0,041	-0,091	-0,148	-0,198
	p	0,83	0,634	0,434	0,302
Kolesterol(mg/dL)	r	-0,027	-0,062	-0,172	-0,178
	p	0,886	0,743	0,363	0,355
HDL (mg/dL)	r	-0,194	-0,039	-0,245	-0,137
	p	0,304	0,836	0,193	0,478
TG (mg/dL)	r	0,141	-0,062	0,081	0,052
	p	0,456	0,746	0,67	0,789
PRL (ug/l)	r	0,174	-0,018	0,103	-0,123
	p	0,359	0,925	0,59	0,526

Korelasyon testi sonrasında kontrol grubunda melatonin düzeyiyle trunk fat % arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ($r=0,423$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); oksitosin düzeyiyle kreatin arasında negatif yönlü, zayıf düzeyde ($r=-0,361$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); leptin düzeyiyle kreatin arasında negatif yönlü, orta düzeyde ($r=-0,442$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); vaspın düzeyiyle trunk fat % arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ($r=0,396$) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir doğrusal ilişki bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol grubun yaş, antropometrik ve metabolik parametrelerle melatonin, oksitosin, leptin ve vaspin düzeyi arasındaki korelasyon

Parametre	Analiz	Melatonin (ng/mL)	Oksitosin (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	Vaspin (ng/mL)
Yaş (yıl)	r	-0,233	-0,288	-0,166	-0,165
	p	0,215	0,122	0,38	0,384
VKİ (kg/m ²)	r	0,288	0,207	0,14	0,339
	p	0,122	0,274	0,462	0,067
BMR (kj)	r	0,093	0,007	0,081	0,121
	p	0,624	0,969	0,67	0,525
Fat (%)	r	0,269	0,219	0,13	0,259
	p	0,151	0,246	0,492	0,167
FFM (kg)	r	0,062	-0,022	0,063	0,085
	P	0,744	0,908	0,742	0,654
WBI (Ω)	r	0,078	0,161	0,095	-0,004
	p	0,682	0,395	0,618	0,981
Trunk Fat (%)	r	,423*	0,35	0,251	,396*
	p	0,02	0,058	0,18	0,03
WBCX10	r	-0,151	-0,098	0,044	-0,118
	p	0,427	0,608	0,816	0,534
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,241	-,361*	-,442*	-0,158
	p	0,2	0,05	0,014	0,404
AKŞ (mg/dL)	r	0,137	0,164	0,063	0,06
	p	0,472	0,386	0,743	0,752
İnsulin (mU/L)	r	0,077	0,09	-0,04	0,012
	p	0,687	0,635	0,833	0,949
HOMA-IR	r	-0,06	-0,054	-0,1	0,044
	p	0,752	0,778	0,6	0,817
ALT (IU/L)	r	-0,005	0,082	-0,079	0,088
	p	0,978	0,666	0,679	0,643
LDL (mg/dL)	r	-0,052	-0,104	0,048	0,062
	p	0,785	0,583	0,803	0,745
Kolesterol(mg/dL)	r	-0,061	-0,065	0,039	0,061
	p	0,75	0,733	0,84	0,747
HDL (mg/dL)	r	-0,046	-0,073	0	0,022
	p	0,809	0,701	1	0,907
TG (mg/dL)	r	-0,133	-0,001	-0,127	-0,192
	p	0,482	0,996	0,505	0,309
PRL (ug/l)	r	-0,104	-0,03	0,072	-0,023
	p	0,593	0,876	0,71	0,905

HP-SDI ve HP+SDI grupta cerrahi öyküsü olanlar ile cerrahi öyküsü olmayanlar arasında serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeylerinde fark saptanmadı. Yine bu gruplarda radyoterapi öyküsü olanlarla radyoterapi öyküsü olmayanlar arasında serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hipopitüiter gruplarda hormon düzeylerinin cerrahi ve radyoterapi öyküsüne göre karşılaştırılması

Gruplar	Hormonlar	Analizler	Cerrahi öyküsü+	Cerrahi öyküsü-	Radyoterapi öyküsü+	Radyoterapi öyküsü-
HP-SDI	Melatonin (ng/mL)	Ort±SS	164,6 ± 200,6	171,8 ± 228,1	121,8±122,3	1,79±226,3
		Med	91,8	105,7	76,3	98,2
		P	0,8		0,4	
	Oksitosin (pg/mL)	Ort±SS	73,2± 151,8	70,5± 133,5	47,1±91	78,3±152,8
		Med	16	22,6	9,04	22,01
		P	0,43		0,25	
	Leptin (ng/mL)	Ort±SS	2,13±2,45	2,27±2,5	1,87±2,15	2,28±2,53
		Med	1,11	1,4	1,06	1,28
		P	0,34		0,4	
	Vaspin (ng/mL)	Ort±SS	1,53±1,73	1,49±1,74	1,21±1,13	1,59±1,83
		Med	0,82	0,92	0,81	0,89
		P	0,77		0,56	
HP+SDI	Melatonin (ng/mL)	Ort±SS	130,7±57,2	1,64±145	182,8±24,2	148,4±125,5
		Med	119,6	106,8	178,1	104,1
		P	0,84		0,09	
	Oksitosin (pg/mL)	Ort±SS	42,8±43,4	62,09±82,5	59,3±3,4	54,2±74
		Med	21,5	25,3	60,6	22,7
		P	0,64		0,22	
	Leptin (ng/mL)	Ort±SS	1,54±0,87	2,29±2	2,02±0,61	2,01±1,78
		Med	1,39	1,5	1,86	1,43
		P	0,46		0,28	
	Vaspin (ng/mL)	Ort±SS	1,11±0,52	1,65±1,54	1,49±0,18	1,44±1,34
		Med	1,16	1,14	1,58	1,1
		P	0,64		0,17	

Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Med: Medyan, Cerrahi öyküsü+ /-: cerrahi öyküsü olanlar/olmayanlar, Radyoterapi öyküsü +/-: radyoterapi öyküsü olanlar/olmayanlar

Serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeylerinin bağımsız değişkenini belirlemek için 4 grupta ayrı ayrı lineer regresyon analizi yapıldı. Sonuçta VKİ, LDL,

HDL, TG, kolesterol ve HOMA- IR değerleri bu hormonların anlamlı bir değişkeni olarak saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Bağımlı değişken olarak oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin ile lineer regresyon analizi

Bağımlı Değişken	Grup	Bağımsız Değişken	Standardized Coefficients	T	p	95,0% C.I. Std. Beta	
			Beta			Lower Bound	Upper Bound
Oksitosin (pg/mL)	HP-CDI	HOMA-IR	0,079	0,418	0,679	-32,793	49,584
	HP+CDI	HOMA-IR	-0,23	-1,203	0,24	-13,75	3,599
	Obez	HOMA-IR	-0,031	-0,163	0,872	-5,286	4,507
	Kontrol	HOMA-IR	0,047	0,249	0,805	-114,254	145,828
	HP-CDI	VKİ	-0,043	-0,228	0,821	-11,479	9,181
	HP+CDI	VKİ	-0,279	-1,509	0,143	-5,696	0,869
	Obez	VKİ	0,068	0,36	0,722	-7,447	10,618
	Kontrol	VKİ	0,201	1,085	0,287	-16,839	54,737
	HP-CDI	LDL (mg/dl)	-0,195	-1,051	0,302	-1,607	0,517
	HP+CDI	LDL (mg/dl)	0,061	0,318	0,753	-0,738	1,01
	Obez	LDL (mg/dl)	-0,112	-0,596	0,556	-2,482	1,362
	Kontrol	LDL (mg/dl)	-0,147	-0,787	0,438	-2,657	1,183
	HP-CDI	HDL (mg/dl)	0,107	0,569	0,574	-2,109	3,731
	HP+CDI	HDL (mg/dl)	-0,095	-0,496	0,624	-1,117	0,682
	Obez	HDL (mg/dl)	-0,152	-0,814	0,423	-5,689	2,454
	Kontrol	HDL (mg/dl)	0,02	0,106	0,917	-4,653	5,16
	HP-CDI	TG (mg/dl)	0,193	1,039	0,308	-0,395	1,208
	HP+CDI	TG (mg/dl)	0,165	0,867	0,394	-0,215	0,531
	Obez	TG (mg/dl)	0,028	0,15	0,882	-0,607	0,702
	Kontrol	TG (mg/dl)	0,034	0,18	0,858	-1,858	2,216
	HP-CDI	Kolesterol(mg/dl)	-0,082	-0,435	0,667	-1,125	0,731
	HP+CDI	Kolesterol(mg/dl)	0,127	0,663	0,513	-0,483	0,945
	Obez	Kolesterol(mg/dl)	-0,133	-0,71	0,484	-2,283	1,108
	Kontrol	Kolesterol(mg/dl)	-0,12	-0,64	0,527	-2,282	1,195

Tablo 15 (Devam). Bağımlı değişken olarak oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin ile lineer regresyon analizi

Bağımlı Değişken	Grup	Bağımsız Değişken	Standardized Coefficients	T	p	95,0% C.I. Std. Beta	
			Beta			Lower Bound	Upper Bound
Leptin (ng/mL)	HP-CDI	HOMA-IR	0,002	0,009	0,993	-0,707	0,713
	HP+CDI	HOMA-IR	-0,184	-0,954	0,349	-0,31	0,114
	Obez	HOMA-IR	-0,058	-0,304	0,764	-0,023	0,017
	Kontrol	HOMA-IR	-0,011	-0,059	0,953	-2,238	2,112
	HP-CDI	VKİ	-0,059	-0,314	0,756	-0,205	0,15
	HP+CDI	VKİ	-0,293	-1,594	0,123	-0,14	0,018
	Obez	VKİ	0,135	0,721	0,477	-0,024	0,05
	Kontrol	VKİ	0,1	0,534	0,597	-0,449	0,766
	HP-CDI	LDL (mg/dl)	-0,25	-1,368	0,182	-0,03	0,006
	HP+CDI	LDL (mg/dl)	0,082	0,426	0,674	-0,017	0,025
	Obez	LDL (mg/dl)	-0,112	-0,597	0,555	-0,01	0,006
	Kontrol	LDL (mg/dl)	-0,081	-0,43	0,67	-0,039	0,026
	HP-CDI	HDL (mg/dl)	-0,037	-0,197	0,845	-0,055	0,046
	HP+CDI	HDL (mg/dl)	-0,063	-0,329	0,745	-0,025	0,018
	Obez	HDL (mg/dl)	-0,19	-1,025	0,314	-0,025	0,008
	Kontrol	HDL (mg/dl)	0,034	0,178	0,86	-0,075	0,089
	HP-CDI	TG (mg/dl)	0,235	1,28	0,211	-0,005	0,022
	HP+CDI	TG (mg/dl)	0,155	0,814	0,423	-0,005	0,013
	Obez	TG (mg/dl)	0,038	0,199	0,844	-0,002	0,003
	Kontrol	TG (mg/dl)	-0,049	-0,259	0,798	-0,038	0,03
HP-CDI	Kolesterol(mg/dl)	-0,161	-0,864	0,395	-0,022	0,009	
HP+CDI	Kolesterol(mg/dl)	0,13	0,68	0,503	-0,012	0,023	
Obez	Kolesterol(mg/dl)	-0,14	-0,748	0,461	-0,009	0,004	
Kontrol	Kolesterol(mg/dl)	-0,071	-0,374	0,711	-0,035	0,024	
Vaspin (ngmL)	HP-CDI	HOMA-IR	0,016	0,085	0,933	-0,478	0,519
	HP+CDI	HOMA-IR	-0,201	-1,047	0,305	-0,24	0,078
	Obez	HOMA-IR	-0,006	-0,031	0,976	-0,099	0,096
	Kontrol	HOMA-IR	-0,029	-0,156	0,877	-2,045	1,756
	HP-CDI	VKİ	-0,129	-0,689	0,496	-0,165	0,082
	HP+CDI	VKİ	-0,257	-1,379	0,179	-0,1	0,02
	Obez	VKİ	0,104	0,545	0,59	-0,133	0,229
	Kontrol	VKİ	0,297	1,647	0,111	-0,1	0,919

Tablo 15 (Devam). Bağımlı değişken olarak oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin ile lineer regresyon analizi

Bağımlı Değişken	Grup	Bağımsız Değişken	Standardized Coefficients	T	p	95,0% C.I. Std. Beta	
			Beta			Lower Bound	Upper Bound
Vaspin (ngmL)	HP-CDI	LDL (mg/dl)	-0,212	-1,146	0,262	-0,02	0,006
	HP+CDI	LDL (mg/dl)	0,053	0,275	0,786	-0,014	0,018
	Obez	LDL (mg/dl)	-0,121	-0,632	0,532	-0,051	0,027
	Kontrol	LDL (mg/dl)	-0,023	-0,12	0,905	-0,03	0,027
	HP-CDI	HDL (mg/dl)	0,034	0,179	0,859	-0,032	0,039
	HP+CDI	HDL (mg/dl)	-0,072	-0,376	0,71	-0,019	0,013
	Obez	HDL (mg/dl)	-0,189	-1,001	0,326	-0,12	0,041
	Kontrol	HDL (mg/dl)	0,131	0,701	0,489	-0,047	0,095
	HP-CDI	TG (mg/dl)	0,258	1,411	0,169	-0,003	0,016
	HP+CDI	TG (mg/dl)	0,174	0,918	0,367	-0,004	0,01
	Obez	TG (mg/dl)	0,064	0,334	0,741	-0,011	0,015
	Kontrol	TG (mg/dl)	-0,087	-0,462	0,648	-0,036	0,023
	HP-CDI	Kolesterol(mg/dl)	-0,102	-0,543	0,591	-0,014	0,008
	HP+CDI	Kolesterol(mg/dl)	0,098	0,513	0,612	-0,01	0,016
	Obez	Kolesterol(mg/dl)	-0,14	-0,735	0,469	-0,046	0,022
	Kontrol	Kolesterol(mg/dl)	0,01	0,052	0,959	-0,025	0,026
Melatonin (ng/mL)	HP-CDI	HOMA-IR	0,033	0,177	0,861	-55,655	66,164
	HP+CDI	HOMA-IR	-0,209	-1,089	0,286	-22,751	6,996
	Obez	HOMA-IR	-0,063	-0,326	0,747	-12,481	9,055
	Kontrol	HOMA-IR	0,049	0,262	0,795	-185,593	240,059
	HP-CDI	VKİ	-0,091	-0,484	0,632	-18,775	11,601
	HP+CDI	VKİ	-0,273	-1,474	0,152	-9,624	1,578
	Obez	VKİ	0,074	0,394	0,696	-16,074	23,733
	Kontrol	VKİ	0,261	1,429	0,164	-17,462	97,995
	HP-CDI	LDL (mg/dl)	-0,153	-0,82	0,419	-2,21	0,947
	HP+CDI	LDL (mg/dl)	0,147	0,771	0,447	-0,921	2,029
	Obez	LDL (mg/dl)	-0,092	-0,491	0,627	-5,264	3,227
	Kontrol	LDL (mg/dl)	-0,092	-0,491	0,627	-3,922	2,405
	HP-CDI	HDL (mg/dl)	0,044	0,235	0,816	-3,831	4,825
	HP+CDI	HDL (mg/dl)	-0,11	-0,576	0,569	-1,96	1,1
	Obez	HDL (mg/dl)	-0,138	-0,735	0,468	-12,224	5,766
	Kontrol	HDL (mg/dl)	0,061	0,322	0,75	-6,756	9,279

Tablo 15 (Devam). Bağımlı değişken olarak oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin ile lineer regresyon analizi

Bağımlı Değişken	Grup	Bağımsız Değişken	Standardized Coefficients	T	p	95,0% C.I. Std. Beta	
			Beta			Lower Bound	Upper Bound
Melatonin (ng/mL)	HP-CDI	TG (mg/dl)	0,265	1,455	0,157	-0,336	1,986
	HP+CDI	TG (mg/dl)	0,214	1,137	0,266	-0,281	0,978
	Obez	TG (mg/dl)	-0,015	-0,08	0,937	-1,5	1,387
	Kontrol	TG (mg/dl)	-0,095	-0,507	0,616	-4,143	2,499
	HP-CDI	Kolesterol(mg/dl)	-0,05	-0,263	0,794	-1,548	1,195
	HP+CDI	Kolesterol(mg/dl)	0,158	0,833	0,412	-0,719	1,702
	Obez	Kolesterol(mg/dl)	-0,129	-0,687	0,498	-4,995	2,487
	Kontrol	Kolesterol(mg/dl)	-0,08	-0,422	0,676	-3,446	2,268

Lojistik regresyon analizi, hipopitüiter hastalarda SDI varlığının sadece daha fazla insülin direncinin anlamlı bağımsız değişkeni olduğunu ortaya koydu. Bu modele göre SDI varlığı VKİ, LDL, HDL, TG ve kolesterol değerleri ile serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyleri için anlamlı bir değişken değildi (Tablo 16).

Tablo 16. Hipopitüiter gruplarda belirli değişkenlerle DI varlığı arasındaki bağımsız korelasyonları değerlendirmek için lojistik regresyon analizi

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	Standardized Coefficients	t	P	95,0% C.I. Std. Beta	
		Beta			Lower Bound	Upper Bound
VKİ (kg/m ²)	DI	0,159	1,23	0,224	-1,355	5,675
LDL (mg/dL)	DI	-0,039	-0,295	0,769	-24,927	18,527
HDL (mg/dL)	DI	-0,037	-0,283	0,778	-14,778	11,112
TG (mg/dL)	DI	0,115	0,88	0,382	-20,261	52,061
Kolesterol(mg/dL)	DI	-0,071	-0,539	0,592	-32,512	18,712
HOMA-IR	DI	0,363	2,945	0,005*	0,602	3,16
Oksitosin (pg/mL)	DI	-0,078	-0,59	0,557	-75,919	41,342
Leptin (ng/mL)	DI	-0,045	-0,339	0,736	-1,283	0,912
Vaspin(ng/mL)	DI	-0,024	-0,181	0,857	-0,859	0,717
Melatonin(ng/mL)	DI	-0,047	-0,354	0,724	-104,97	73,408

5. TARTIŞMA

Hipopitüitarizm obezite, insülin direnci, dislipidemi ve mortalite oranında artışla giden nadir bir hastalıktır (2,57). Hipopitüiter hastalarda mortalite risk faktörleri, çalışmaların çoğunda retrospektif olarak incelenmiştir ve ön planda BH eksikliğinin üstünde durulmuştur. Ancak Hartman ve ark. BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarda ortalama 2 yıl boyunca BH tedavisi alanlarda almayanlara göre kardiyovasküler olaylarda ve mortalitede anlamlı fark bulmamıştır (58). Bu konuda glukolipid metabolizmasında ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler de suçlanmaktadır. Ancak hala artan morbiditenin ve mortalitenin altta yatan nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır (1,3,10,59). Gaillard ve ark. ise BH tedavisi alan hipopitüiter hastalarda, ön hipofiz hormon eksikliklerine bakılmaksızın SDI varlığında tüm nedenlere bağlı ölümlerin artış gösterdiğini tespit etmiştir (60). Ayrıca Japonların hipopitüiter hastalar ile yaptığı iki retrospektif çalışmada, AVP eksikliğinin obezite prevalansını arttırdığı gösterilmiştir (4,5). SDI mortalite ve obezite artışında suçlanmasına rağmen, literatürde hipopitüiter hastalarda SDI'un metabolik etkilerinin incelendiği kesitsel bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bunları göz önünde tutarak hipopitüiter hastalarda SDI ile obezite, insülin direnci ve dislipidemi arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığını inceledik. Konvansiyonel replasman tedavisi alan hipopitüiter hastaları SDI'u olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayırarak, daha önce vücut kompozisyonu ile glikolipid metabolizması üzerine farklı etkileri gösterilen serum oksitosin, leptin, vaspın ve melatoninin düzeylerini obez ve kontrol gruplarıyla karşılaştırdık.

Çalışmamızda hipopitüiter gruplarda kontrol grubuna kıyasla VKİ ve vücut yağ oranlarını beklediğimiz şekilde daha yüksek bulduk. Hipopitüiter hastalarda SDI varlığı bu sonuçları farklı etkilememiştir. SDI ile obezite arasında bir ilişki bulamadık. Literatürde, sonuçlarımızla uyumlu olmayan iki farklı çalışma vardır ancak bu çalışmaların örneklem boyutları daha küçüktür. Esinberg ve ark.'nın hipopitüiter hastalarda oksitosin değişikliğinin nörokognitif etkilerini araştırdığı çalışmada, SDI'u olan hipopitüiter hastalarda SDI'u olmayan hipopitüiter hastalara kıyasla daha yüksek VKİ gösterilmiştir (2). Daughters ve ark.'nın hipopitüiter hastalarda düşük oksitosin düzeyiyle azalmış empati yeteneği arasındaki ilişkiyi gösterdiği başka bir

çalışmadaysa, SDI’u olan hipopitüiter hastalarda SDI’u olmayan hipopitüiter hastalara kıyasla daha düşük VKİ bulunmuştur (6).

Nörohipofiz hormonları oksitosin ve AVP, obezite ve metabolik sendrom patogenezinde suçlanmaktadır. İlk kez 1962’de lateral hipotalamus lezyonuna bağlı AVP eksikliği olan sıçanlarda, afaji gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise AVP ve oksitosinin metabolik regülasyondaki rolü araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda AVP öncüsünün C terminal kısmındaki ve aynı zamanda AVP’in güvenilir bir belirteci olan kopeptin, insülin direncinin bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. AVP salgılanmasının normal olduğu insanlarda metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus varlığında kopeptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Aksine başka çalışmalar, AVP reseptöründeki genetik varyasyonlarda obezite ve Tip 2 diyabetes mellitus oranında artış bulmuştur. AVP’in glikoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi karmaşıktır. AVP1a reseptörünün eksik olduğu farelerde obezite ve diyabete yatkınlık, düşük trigliserit seviyeleri gösterilirken; AVP1b reseptörünün eksik olduğu farelerde düşük glikoz seviyeleri ve daha iyi insülin duyarlılığı gösterilmiştir. Hem AVP1a reseptörü hem de AVP1b reseptörü nakavt olan farelerde ise AVP1a reseptörü eksikliği baskın gelerek, insülin direncini arttırmıştır. Normal şartlarda ise SDI’u olan hastalarda glikoz metabolizmasında bozukluk beklenmemektedir. Çünkü Nakamura ve ark.’nın çalışmasında AVP eksikliğiyle karakterize homozigot Brattleboro farelerde heterozigot farelere göre glukoz toleransının daha iyi olduğu bulunmuştur (8). Ama insanlardaki SDI’un nöroendokrin etkisi, brattleboro sıçanlarına göre edinilmiş SDI’u olan hayvan modellerine daha fazla benzerlik göstermektedir (61). Literatürde edinilmiş SDI’u olan hayvan modellerinde AVP’in antidiüretik etkileri üzerine çalışmalar varken, glukoz metabolizmasıyla ilişkili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. AVP eksikliği olan hastalarda bu belirsizlikleri aydınlatmak için yaptığımız çalışmamızda obez grup kadar olmasada hipopitüiter gruplarda kontrol grubuna göre açlık kan şekeri değeri daha yüksekken, hipopitüiter gruplarda SDI varlığında anlamlı farklılık izlenmedi. Ama SDI’u olan hipopitüiter grupta SDI’u olmayan hipopitüiter gruba göre anlamlı olarak daha yüksek insülin ve HOMA-IR değeri bulundu. VKİ değerleri benzer olan bu iki grup arasındaki insülin direnci farkı, SDI ile ilişki olabilir. Çalışmamız AVP eksikliğinde, insülin direncinin anlamlı olarak yüksek saptandığı ilk literatür verisidir. Ayrıca yaptığımız

regresyon analizinde, SDI'un insülin direnci artışına neden olan bir faktör olduğu bulundu. Ancak SDI hastalarımızın hepsi desmopressin tedavisi altındaydı. Sağlıklı erkeklere sürekli AVP infüzyonu yapılan bir çalışmada, yanıt olarak hiperglisemi geliştiği gösterilmiştir (8). Bu yüzden desmopressinin AVP1a reseptörü üzerine olası bir etkisini dışlamak için yeni tanı alan ve daha tedavi başlanmamış SDI hastalarının dahil edildiği bir çalışmada insülin direncinin hastalık patogenezine bağlı mı yoksa desmopressin tedavisine bağlı mı geliştiği aydınlatılmaya çalışılmalıdır.

Çalışmamızda SDI'u olan hipopitüiter grupta SDI'u olmayan hipopitüiter ve obez gruba kıyasla ALT düzeyinde anlamlı farklılık yokken, kontrol grubuna kıyasla arttığı görülmüştür. SDI'u olmayan hipopitüiter grupta kontrol grubuna göre ALT değerinde anlamlı farklılık olmadığı için, SDI'un insülin direnciyle beraber nonalkolik yağlı karaciğer hastalık insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Ancak hastalarımız hepatosteatoz açısından hepatobilier ultrasonla değerlendirilmemiştir. Yuan ve ark.'nın SDI ve nonalkolik karaciğer hastalığı ilişkisini incelediği çalışmada Çinli 50 hipopitüiter hastanın yarısına nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulmuştur. Toplam 36 hastanın SDI tanısı varken sadece 15 SDI hastası desmopressin tedavisi altındadır. Çalışmamızın aksine hipopitüiter hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıyla SDI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (62). Nyenwe ve ark.'nın hipopitüitarizmdeki hormon eksikliğinin obeziteden bağımsız metabolik sendromla ilişkili olup olmadığını araştırdığı çalışmada da hipopitüiter hastaları yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrol grubuyla kıyaslayarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığındaki artışın hem hipofiz hormon eksikliği hem de obezite kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Hipopitüiter hastalarda görülen obezitede, insülin direnci geliştiğinde karaciğerde daha fazla trigliserit sentezi için büyük esterleşmemiş yağ asitleri birikerek ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına yol açmaktadır (57).

Çalışmamızda hipopitüiter hastalarda beklediğimiz gibi kontrol grubundan daha yüksek açlık kan şekeri, insülin direnci, ALT, trigliserit düzeyleri ve daha düşük HDL düzeyi saptanmıştır. Bu metabolik profilin, özellikle BH eksikliğinde gösterilen insülin direnciyle beraber ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak karaciğer sirozu hastalarında yapılan çalışmalarda insülin direnci ve diyabet varlığında artan BH düzeyi gösterilmiştir. Bu durumun, BH eksikliğinin süresine bağlı değişebileceği öne sürülmüştür (57). Çalışmamızda HDL ve trigliserit düzeyleri ile SDI arasında bir ilişki

bulunmadı. Aynı şekilde Murakamı ve Kato'nun hipopitüiter hastalarda obezite ve hiperlipidemiye etkileyen faktörleri araştırdığı çalışmada AVP eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında lipit profili açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (5).

Çalışmamızda obezlerde kontrol grubundan daha düşük serum oksitosin düzeyi saptandı. Obezlerde metabolik parametrelerle oksitosin düzeyi arasında korelasyon saptamadık. İlk kez Qian ve ark. obezler ile yeni tanı konmuş tip 2 diyabetes mellitus hastalarında kontrollere göre daha düşük serum oksitosin düzeyi bulmuşlardır. Bu çalışmada 88 normal glukoz toleranslı birey ve 88 tip 2 diyabet hastası dahil edilmiştir. Bu iki grupta VKİ'sine göre zayıf bireyler ve obezler olarak ayrılmıştır. Diyabetik bireylerde VKİ fark etmeksizin normal glukoz toleranslı bireylere göre daha düşük oksitosin düzeyi gösterilmiştir. Normal glukoz toleranslı obezler ve zayıf bireyler karşılaştırıldığında oksitosin düzeyinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu da obezite ile oksitosin ilişkisinde glukoz homeostazının önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın aksine bu çalışmada katılımcıların oksitosin düzeyiyle VKİ, insulin direnci, açlık kan şekeri ve trigliserit değerleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (43). Bu çalışmada hastalar glukoz tolerans durumuna göre ayrılarak, oksitosinle metabolik parametreler arasındaki korelasyona bakılmıştır. Biz çalışmamızda hastaların glukoz toleranslarına bakmadan yalnızca obezite kriterini karşılayanlarda oksitosin düzeyi ile metabolik parametreler arasındaki korelasyona baktığımız için anlamlı bir sonuç bulamamış olabiliriz. Stock ve ark. ise obezlerde gastrik band operasyonu öncesi ve sonrasında kontrollere göre daha yüksek plazma oksitosin düzeyi saptamıştır. Çalışmalar arası sonuç farklılıklarının; saklama koşullarına, örneklem boyutuna, ölçüm metodu farklılıklarına ve katılımcıların kullandığı ilaçlara bağlı olabileceği düşünülmektedir (43).

Çalışmamızda AVP eksikliğiyle karakterize SDI hastalarında, AVP'in kardeş peptidi oksitosinin de eksik olup olmadığını araştırdık. Hipopitüiter hastalarda serum oksitosin değişiklikleri ilk kez bu çalışmada incelenmiştir. Serum oksitosin düzeyini hipopitüiter hastalarda obez ve kontrol grubundan daha düşük saptadık ancak hipopitüiter hastalar SDI varlığından etkilenmedi. Hipopitüiter hastalarda, oksitosin değişikliğini araştıran birkaç çalışma vardır ve oksitosinin sadece nöropsikiyatrik etkilerine bakılmıştır. Çoğunda kraniyofarenjiyomalı hastalara odaklanılmış ve farklı metotlarla oksitosin düzeyi incelenmiştir. Çalışmamızı destekleyen Daughter ve ark.

tarafından hipopitüiter hastalarda oksitosin düzeyiyle empati yeteneği ilişkisinin gösterildiği çalışmada hipopitüiter hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük tükürük oksitosin düzeyi bulunmuştur. Bu çalışmada da SDI olan hipopitüiter hastalar ile SDI olmayan hipopitüiter hastaları arasında tükürük oksitosin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. SDI'da oksitosin eksikliği hipotezlerinin desteklenmemesi, ön hipofiz hormonları eksikliğinin oksitosin sekresyonu üzerine etkili olmasına veya cerrahi sonrası oksitosin sentezinden sorumlu hipotalamus-hipofiz nöronlarının hasardan korunmasına bağlanmıştır (6). Yine Gebert ve ark.'nın kraniofarengiyomalı hastaların oksitosin ile duygulanım arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, 26 hastanın 17'sinde SDI tanısı olduğu öğrenilmiştir. Kraniofarengiyomalı hastalarda, tükürük oksitosin düzeyleri ile SDI arasında bir ilişki saptanmamıştır (63). Aulinas ve ark.'nın SDI' u olan erkeklerde oksitosin düzeyi ile psikopatolojiler arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak 1 saat içinde 5 dakikada bir oksitosin düzeyi ölçülmüştür. Bazal plazma oksitosin düzeyinde SDI grubu ile anterior hipopitüitarizm ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamışlardır. 1 saatlik ortalama plazma oksitosin düzeylerini SDI grubunda diğer iki gruptan daha düşük bulmuşlardır. Bu sonuca dayanarak, yarı ömrü kısa ve pulsatil salınan oksitosinin ölçümünde aralıklı örnek alımının ya da provokatif testlerin denemesi önerilmiştir. Eisenberg ve ark.'nın hipopitüiter hastalarda oksitosin değişikliklerinin nörokognitif etkilerini araştırdığı çalışmada ise şaşırtıcı bir şekilde hipopitüiter hastalarda kontrollere kıyasla plazma oksitosin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. SDI olan hipopitüiter hastalarda en yüksek plazma oksitosin düzeyi gösterilmiştir. Bu şaşırtıcı sonuçların oksitosin üreten merkezin hasarlanması, perifere iletiminin azalması böylece periferik organlardan aşırı oksitosin üretiminin uyarılması sonucu yüksek plazma oksitosin düzeyi görülebileceği öne sürülmüştür. Oksitosin ölçümüyle ilgili hala kan, tükürük, idrar ve beyin omurilik sıvısı arasından hangisinin ideal örnekleme yöntemi olduğu belirsizdir. Metodolojisi hakkında da fikir birliği yoktur (2). Oksitosin düzeyi ile ilgili çelişkili veriler bu yüzden olabilir. Oksitosin düzeyinin ölçümüyle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Hipopitüitarizmdeki oksitosin değişiklikleriyle ilgili sınırlı verilere rağmen, anekdot niteliğindeki kanıtlara dayanılarak oksitosin intranazal spreyler şeklinde kullanılmaktadır. Vaka incelemeleri, birkaç hipopitüiter çocuk için oksitosin

uygulamasının olumlu davranışsal ve metabolik etkilerini göstermiştir. Hipopitüiter hastaların tedavisinde, oksitosinin morbidite ve mortalitede oynadığı rolü anlamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (2).

İlk kez bu çalışmada SDI olan hipopitüiter hastalarda serum oksitosin düzeyiyle HOMA-IR ve ALT arasında negatif korelasyon gösterilirken, SDI olmayan hipotüiter hastalarda bu korelasyon gösterilemedi. Literatürde SDI hastalarında oksitosin düzeyiyle metabolik parametreler arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ama oksitosinin insanlarda glukoz homeostazını düzenlediğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Oksitosin uygulamasının normal kilolu ve obez bireylerde glukoz toleransını iyileştirdiği bildirilmiştir (8). Bu da AVP eksikliğinde insülin direnci yolağında oksitosinin görev alabileceğini düşündürmektedir.

Serum leptin düzeyinin, vücut adipozitesiyle uyumlu olarak obez bireylerde arttığı kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda da obez grupta diğer 3 gruptan daha yüksek serum leptin düzeyi saptandı. Ancak obezlerde leptin düzeyi ile antropometrik ve metabolik parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Verilerimizi destekleyen Nesrine ve ark.'nın çalışmasında Tunuslu 160 obez hastada plazma leptin düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve leptin düzeyi ile bel çevresi arasında ilişki olduğu ancak VKİ ile arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma, visseral yağlanma ile leptin düzeyi arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür (64). Biz çalışmamızda bel çevresine bakmadığımız için bu konuda bir yorumda bulunamadık. Umman'da yapılan çalışmada 35 obez hastada kontrol grubuna göre yine daha yüksek leptin düzeyi bulunmuştur ve çalışmamızın aksine, çoğu çalışmayla uyumlu olarak leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, VKİ ve vücut yağ oranları arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (65).

Literatürde, kemirgenlere leptin uygulandığında natriürez ve diürezin arttığı gösterilmiştir. SDI'da da AVP eksikliğine bağlı diürez artmıştır. Bu verilere dayanarak Özata ve ark. leptinin DI'un patogenezinde mi yoksa DI sonucu görülen metabolik problemlerde mi etkili olduğunu belirlemek için 16 idiyopatik SDI'ü olan erkek hastada VKİ ve yaş açısından eşleştirilmiş bir kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak plazma leptin düzeyini değerlendirmiştir. Özata ve ark. plazma leptin düzeyinin SDI'da değişiklik göstermediğini bulmuştur. Ayrıca plazma leptin düzeyi ile idrar

ozmolalitesi, plazma ozmolalitesi veya idrar hacmi arasında korelasyon olmaması, AVP eksikliğinin plazma leptin seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını düşündürmüştür (12). Bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda SDI hastalarında leptin düzeyinin antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkisini inceledik. Özata ve ark. çalışmasında sadece idiyopatik SDI olan erkek hastaları dahil etmişlerken, biz ise çalışmamıza etiyoloji fark etmeksizin SDI olan tüm hastaları dahil ettik. Aynı zamanda Özata ve ark. çalışmalarında SDI'ü olan hipopitüiter hastalardaki leptin düzeyini incelemişlerken biz çalışmamızda SDI olmayan hipopitüiter hastalardaki leptin düzeyini de inceledik. Çalışmamızda Özata ve ark. çalışmasıyla uyumlu olarak SDI grubuyla kontrol grubu arasında leptin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Özata ve ark. SDI hastalarında ve kontrol grubunda VKİ ile leptin arasında pozitif korelasyon bulmuşken (12), biz SDI olan hipopitüiter grupta leptin ile HOMA-IR ve ALT arasında negatif korelasyon bulduk. Tüm bu sonuçlarda leptin düzeyi SDI ile ilişkili olmasada, SDI'da leptinin metabolik süreçlerin herhangi bir yerinde görev aldığını düşündürmektedir. Leptine literatürdeki çalışmaların çoğunda, BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarda bakılmıştır çünkü BH eksikliğinde vücut kompozisyonunu bozulmaktadır ve leptin vücut yağ oranıyla orantılı olarak artmaktadır. Bu yüzden BH ve leptin arasındaki ilişki üstünde durulmuştur. Florkowski ve ark. da 20 BH eksikliği olan hipopitüiter hastada daha önce bildirilen VKİ'leri benzer kontrol grubuyla kıyasladığında leptin düzeyinde anlamlı farklılık gösterememiştir. Bu hastalara 3 ay boyunca düşük doz BH replasmanı verildiğinde, toplam vücut yağ oranının azalmasıyla beraber leptin düzeyinde azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuca dayanarak BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarda, BH'nun leptin üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür. Bu veriyi baz alarak, hipopitüiter hastaları BH eksikliği durumuna göre ayırmadık. Bu çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda da hipopitüiter gruplarda kontrol grubuna göre leptin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. SDI olmayan hipopitüiter grupta leptinle vücut yağ oranları arasında ilginç bir şekilde negatif korelasyon gösterdik. Yine Salman ve ark.'nın 21 BH eksikliği olan hipopitüiter hastalarla kontrol grubunu kıyasladığı çalışmada leptin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ama bu çalışmada antropometrik parametrelerle arasındaki korelasyona bakılmamıştır (10). Aksine Al-Shoumer ve ark.'nın çalışmasında serum leptin düzeyi BH eksikliği olan hipopitüiter

grupta kontrol grubundan daha yüksektir ve leptin düzeyi ile VKİ ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bizden farklı olarak, obez kontrol grubuyla obez hipopitüiter grubu kıyasladıklarında hipopitüiter grupta obezite derecesine oranla beklenenden fazla yükseldiğini göstermişlerdir (66). SDI olan ve olmayan hipopitüiter gruplarda leptin düzeyi karşılaştırması ilk kez çalışmamızda yapılmıştır. Ancak iki grup arasında anlamlı fark bulmadık.

Vaspinin sıçanlarda visseral WAT'daki adipositlerde, obezite ve plazma insülin düzeyinin zirveye ulaştığı yaşta eksprese edildiği ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Ama insanlarda üretilen vaspinin, insülin duyarlılığı üzerine etkisi ve VKİ ile arasındaki korelasyon belirsizdir. Bizim çalışmamızda ise vaspin düzeyi obez grupta diğer gruplardan daha düşük saptandı ve vaspin düzeyi ile antropometrik ve metabolik parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Literatürde ise sadece Kim ve ark.'nın Koreli sağlıklı katılımcılarda vaspin düzeyi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, metabolik sendromlu erkeklerde vaspin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmada metabolik sendrom bileşeni arttıkça, vaspin düzeyinin düşme eğiliminde olduğu bulunmuştur (67). Ancak biz obez hastaları metabolik sendrom açısından değerlendirmedimiz için, çalışmamızda bu konuda bir yorum yapamadık. Ama çalışmamızın sonuçlarından, vaspin düzeyini sadece obezitenin etkilemediğini çıkarabiliriz. Bazı çalışmalarda obezite vaspin arasında ilişki bulunurken, bazılarında bulunmamıştır. Auget ve ark. tarafından yapılan çalışmada serum vaspin düzeyinin morbid obez kadınlarda değişmediği ve vaspin düzeyi ile glukoz, VKİ, lipid parametreleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Youn ve ark. diyabetiklerde olmasa da obezlerde yüksek serum vaspin düzeyiyle insülin direnci arasında korelasyon bildirmiştir. Saboori ve ark. obez kadınlarda kontrol grubundan daha yüksek serum vaspin düzeyi göstermişken, metabolik parametrelerle vaspin arasında bir ilişki gösterememişlerdir (50). Ayrıca 2014 yılında Fenk ve ark.'nın meta analizinde obez ve Tip 2 diyabetli hastalarda vaspin düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu meta-analizde farklı çalışmalardaki vaspin düzeyindeki değişiklikler, örneklem boyutu farklılıklarına bağlanmıştır (9).

Gonzalez ve ark.'nın hipofizektomi yapılan sıçanlarda kontrol sıçanlarına göre WAT'da daha düşük vaspin mRNA düzeyi tespit edildiği çalışmasından yola çıkarak hipopitüiter hastalarda serum vaspin düzeyini değerlendirdik. Çalışmamızda

hipopitüiter gruplarda obez grup kadar olmasada kontrol grubundan daha düşük serum vaspin düzeyi tespit edildi. İlk kez SDI varlığının vaspin düzeyini etkilemediğini gösterildi. Çalışmamızda vaspin düzeyiyle SDI olmayan hipopitüiter grupta vücut yağ oranları arasında negatif korelasyon bulunurken, SDI olan hipopitüiter grupta ALT ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon bulundu.

Melatonin, sirkadiyen ritmi düzenleyen ana hormondur. Daha önceki çalışmalarda sirkadiyen ritim bozukluklarının, obezite ve komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mantele ve ark. da günlük plazma melatonin ritminin obeziteye mi yoksa diyabete mi bağlı olduğunu belirlemek için yaptıkları çalışmada, erişkin erkek obezleri diyabetik olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayırmışlardır. Çalışmadan önce 1 hafta boyunca katılımcıların uyku düzenine ve diyetine dikkat edilmiştir. Plazma melatonin düzeyi için, 24 saat boyunca saatlik kan örneği alınmıştır. Diyabetik olmayan obezlerde, diyabetik obezlere ve kontrol grubuna göre daha yüksek plazma melatonin düzeyi bulunmuştur ancak diyabet olmayan obezlerde nokturnal melatonin düzeyinin artış mekanizması belirsizdir. Obezitede artan leptin düzeyinin sempatik inervasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur böylece artan sempatik aktivasyonun aynı zamanda epifiz bezini innerve etmesi sonucu obezlerde melatonin düzeyinin yükselmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nondiyabetik obez grupta melatonin düzeyiyle VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır (68). Lee ve ark.'nın kız çocuklarında melatonin ve obezite arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, obez kızlarla kontrol grubu arasında idrar 6- sülfatoksimelatonin düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır, melatonin düzeyi ile VKİ ve HOMA-IR arasında korelasyon tespit edilmemiştir (69). Yine Mehmetoğlu ve ark. tarafından, 33 obez hastada kontrol grubuna göre serum melatonin düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ve melatonin düzeyi ile metabolik parametreler arasında korelasyon gösterilmemiştir (70). Bu sonuçların aksine, çalışmamızda obezlerde serum melatonin düzeyini beklediğimiz gibi düşük bulduk ve serum melatonin düzeyiyle antropometrik ve metabolik parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Çalışmamızı destekleyen Blaicher ve ark.'nın premenopozal kadınlarda melatonin ile hiperandrojenemi, hiperprolaktinemi, hipotiroidi ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada salt obez grupta kontrol grubuna göre daha düşük idrar 6- sülfatoksimelatonin düzeyi gösterilmiştir (71). Son kanıtlar, kısa uyku süresi ile düşük

melatonin düzeyinin ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle melatonin, uyku süresi ile obezite arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (69). Ancak biz çalışmamızda, hastaların uyku sürecini incelemedik. Bu yüzden uyku süresi ile obezite arasındaki bağlantıyı değerlendiremedik. Hatta melatonin düzeyinin, melatonin içeren besinlerin tüketiminde bile değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (69). Ayrıca 2017’de bir meta-analizde melatoninin vücut ağırlığı üzerine hiçbir etkisi bulunmamışken, en son Delpino ve ark.’nın meta analizinde melatoninin plaseboya kıyasla vücut ağırlığını azalttığı bulunmuştur (72). Bu veriler de çalışmamıza benzer şekilde obezitede melatonin düzeylerinin düştüğünü desteklemektedir.

Birkaç hayvan türünde epifiz bezinde AVP bulunmuştur. Yapılan hayvan deneylerinde AVP’in melatoninin salgılanmasını modüle ettiği kanıtlanmıştır (17). Melatonin de ön hipofiz hormonlarının sentezi ve salınımını düzenlemektedir. Ama hipofiz ve melatonin ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (54). Bu verilerden yola çıkarak hipopitüiter hastalarda SDI varlığının serum melatonin düzeyine etkisini inceledik. Serum melatonin düzeyi SDI olan hipopitüiter hastalarda kontrol grubundan daha düşükken, SDI olmayan hipopitüiter grupla diğer gruplar ile arasında anlamlı fark görülmedi. Buda bize ön hipofiz hormon eksikliğinden ziyade arka hipofiz hormon eksikliğinin, melatonin düzeyini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın aksine Catrina ve ark. 14 SDI hastasına intravenöz antidüretik etkisinden 3 kat daha yüksek dozda desmopressin uyguladıktan sonra gece 22.00-06.00 arasında 2 saatte bir plazma melatonin düzeyi ölçerek, melatonin sekresyon paternini ve vasopressin 2 agonistinin melatonin sekresyonu üzerine etkisini incelemiştir. SDI hastalarında melatonin sekresyon paterninin normal olduğu gösterilmiştir. Desmopressin uygulaması melatonin seviyesini ve pik sekresyon zamanını değiştirmemiştir. İnsanlarda AVP’in melatonin salgılanmasını modüle etmediği sonucuna varılmıştır (17). Ayrıca çalışmamızdan farklı olarak Fideleff ve ark.’nın BH eksikliği olan hipopitüiter çocuklarda 24 saat boyunca melatoninin metaboliti olan 6-sülfatoksimeletoninin idrardaki atılım düzeyini izlediği çalışmada hipopitüiter hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (55). Bizim örneklem boyutumuz bu iki çalışmadan daha büyüktür ama diğerlerinden farklı olarak çalışmamızda imkanlarımız doğrultusunda sabah bir kez alınan kandaki serum melatonin düzeyi baz alındı. Oksitosinde olduğu gibi melatoninde de örneklemek için

çeşitli yöntemler varken, kullanılacak metodoloji hakkında bir fikir birliği yoktur (16). Bu bilgiler ışığında SDI hastalarında melatoninin sirkadiyen ritmine uygun ölçüm yapılan ya da 6- sülfatoksimeatonin düzeyine bakılan daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hipopitüiter grupta SDI varlığında melatonin düzeyiyle HOMA-IR ve ALT düzeyi arasında negatif korelasyon gösterildi. Literatürde SDI hastalarında melatonin düzeyiyle metabolik parametreler arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın gücü; SDI olan ve olmayan hipopitüiter hastaların, obez ve kontrol grubuyla karşılaştırılmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; 1. Kesitsel bir çalışma olduğu için nedensel bir ilişki kurulamaması 2. Hipopitüiter gruplarda altta yatan birçok etiyolojik nedenin olması sonucu heterojenite oluşması 3. İmkanlarımız doğrultusunda tek sefer alınan kan örneği ölçümünün baz alınması 4. Literatürde oksitosin ve melatonin ölçümünde metodolojik belirsizliklerin olması 5. Hipopitüitarizm nadir bir hastalık olduğu için örneklem boyutumuzun küçük olması sayılabilir.

Özetle, çalışmamızda hipopitüiter hastalar normale göre daha kiloluydu ve vücut yağ oranları daha yüksekti. Ancak hipopitüiter hastalarda SDI varlığında VKİ'nde değişiklik olmamasına rağmen insülin direnci daha fazla bulundu. İnsülin direnci sonucu oluşabilecek metabolik sendrom komponentleri açısından fark saptanmadı. Serum oksitosin düzeyi obezlerde kontrollere göre düşükken, hipopitüiter hastalarda tüm gruplardan daha düşük tespit edildi. SDI'da serum oksitosin düzeyinde değişiklik izlenmedi. Sadece obezlerde serum leptin düzeyleri yüksek seyrederken, diğer gruplarda serum leptin düzeyinde değişiklik izlenmedi. Bu da hipopitüiter hastalarda artan obezitenin leptinle ilişkisi dışında farklı faktörlerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız hipopitüiter hastalarda serum vaspinin düzeyinin incelendiği ilk çalışma olduğu için önemlidir. Serum vaspinin düzeyi SDI varlığından bağımsız olarak hipopitüiter hastalarda düşük tespit edildi. SDI olmayan hipopitüiter grupta serum leptin ve vaspinin düzeyleri ile vücut yağ oranı arasında negatif korelasyon olması, leptin ve vaspinin obeziteyi etkileyen temel faktörlerden olmasa bile bu yolağın herhangi bir yerinde görev aldığını desteklemektedir. SDI'da insülin direnci

ile serum oksitosin, leptin ve vaspin düzeyi arasında negatif korelasyon bulunması, bu hormonların insülin direnci mekanizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Melatonin düzeyi diğerlerinden farklı olarak obezlerde ve SDI hastalarında düşük saptandı. SDI'ta insülin direnci ve serum melatoninin arasında negatif korelasyon olması, insülin direncinin melatonin üzerinden ilerleyebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Obez grupta diğerlerine göre daha yüksek VKİ, vücut yağ oranları ve açlık kan şekeri değerleri bulundu. Hipopitüiter hastalarda ise SDI'un varlığından bağımsız olarak kontrol grubundan daha yüksek VKİ, vücut yağ oranları ve açlık kan şekeri değerleri saptandı.
2. Obez grupta, diğer gruplardan daha fazla insülin direnci bulundu. HP+SDI grupta ise, kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla insülin direnci saptandı. Ayrıca regresyon analizinde, SDI'un varlığı insülin direnci artışında bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.
3. ALT değerleri HP+SDI ve obez hastalarda kontrol grubundan daha yüksek saptanırken, hipopitüiter ve obez hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.
4. SDI varlığından bağımsız olarak hipopitüiter ve obez hastalarda kontrol grubundan daha yüksek trigliserit ve daha düşük HDL değerleri bulundu. Obez ve hipopitüiter hastalar arasında trigliserit ve HDL değerleri açısından fark saptanmadı.
5. Gruplar arasında LDL, kolesterol ve prolaktin değerleri açısından anlamlı farklılık görülmedi.
6. Serum oksitosin düzeyi, hipopitüiter hastalarda obez ve kontrol grubundan daha düşük bulundu.
7. Serum oksitosin düzeyi, hipopitüiter hastalarda SDI varlığından etkilenmedi.
8. HP+SDI grupta, oksitosin düzeyi ile HOMA-IR ve ALT arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.
9. HP-SDI, obez ve kontrol grubunda oksitosin düzeyi ile antropometrik ve metabolik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
10. Serum leptin düzeyi, obezlerde yüksek bulunurken; diğer gruplarda anlamlı farklılık bulunmadı.

11. Obez grupta leptin düzeyi ile antropometrik ve metabolik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
12. HP+SDI grupta, leptin düzeyi ile HOMA-IR ve ALT arasında anlamlı negatif korelasyon; HP-SDI grupta, leptin düzeyi ile vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.
13. Serum vaspin düzeyi, obezlerde en düşükken; hipopitüiter hastalarda da kontrol grubundan daha düşük bulundu.
14. Serum vaspin düzeyi, hipopitüiter hastalarda SDI'un varlığından etkilenmedi.
15. HP+SDI grupta, vaspin düzeyi ile HOMA-IR ve ALT arasında anlamlı negatif korelasyon; HP-SDI grupta, vaspin düzeyi ile vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.
16. Serum melatonin düzeyi, HP+SDI ve obez grupta kontrol grubundan daha düşükken; bu iki grup arasında fark saptanmadı.
17. Serum melatonin düzeyi, HP-SDI grupta diğer gruplardan anlamlı olarak farklı değildi.
18. HP+SDI grupta, serum melatonin düzeyi ile HOMA-IR ve ALT arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.
19. Hipopitüiter hastalarda cerrahi olanlar ile olmayanlar arasında serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
20. Hipopitüiter hastalarda radyoterapi alanlar ile olmayanlar arasında serum oksitosin, leptin, vaspin ve melatonin düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Mir SA, Shah T, Singh H, Shabir I, Laway BA. Serum Lipid and Leptin Concentrations in Patients with Sheehan Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(4):466.
2. Eisenberg Y, Murad S, Casagrande A, McArthur M, Dugas LR, Barengolts E, et al. Oxytocin alterations and neurocognitive domains in patients with hypopituitarism. *Pituitary.* 2019;22(2):105-112.
3. Nyenwe EA, Williamson-Baddorf S, Waters B, Wan JY, Solomon SS. Nonalcoholic Fatty liver disease and metabolic syndrome in hypopituitary patients. *Am. J. Med. Sci.* 2009; 338:190–195.
4. Kaji H, Iida K, Takahashi Y, Okimura Y, Chihara K. Hormone Replacement Therapy and Vascular Risk Disorders in Adult Hypopituitarism. *Endocr J.* 2007;54(2):239-245.
5. Murakami Y, Kato Y. Hypercholesterolemia and obesity in adult patients with hypopituitarism: a report of a nation-wide survey in Japan. *Endocr J.* 50(6):759–765.
6. Daughters K, Manstead ASR, Rees DA. Hypopituitarism is associated with lower oxytocin concentrations and reduced empathic ability. *Endocrine.* 2017;57(1):166-174.
7. Bhargava R, Daughters KL, Rees A. Oxytocin therapy in hypopituitarism: Challenges and opportunities. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(2):257-264.
8. Ding C, Magkos F. Oxytocin and Vasopressin Systems in Obesity and Metabolic Health: Mechanisms and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8(3):301-316.

9. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2020;11.
10. Salman S, Uzum AK, Telci A, Alagol F, Ozbey NC. Serum adipokines and low density lipoprotein subfraction profile in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2012;15(3):386-392.
11. Ylli D, Sidhu S, Parikh T, Burman KD. Endocrine Changes in Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; September 6, 2022.
12. Ozata M, Uçkaya G, Beyhan Z, Ozdemir IC. Plasma leptin levels in male patients with idiopathic central diabetes insipidus. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2014;22(6):451-454.
13. Cho JK, Han TK, Kang HS. Combined effects of body mass index and cardio/respiratory fitness on serum vaspin concentrations in Korean young men. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(2):347-353.
14. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: Pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.* 2012;41(2):176-182.
15. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Jurek M, Klimczyk D, Dupont J, et al. Review: Vaspin (SERPINA12) Expression and Function in Endocrine Cells. *Cells.* 2021;10(7).
16. Gombert M, Martin-Carbonell V, Pin-Arboledas G, Carrasco-Luna J, Carrasco-García Á, Codoñer-Franch P. Melatonin Levels in Children with Obesity Are Associated with Metabolic Risk and Inflammatory Parameters. *Nutrients.* 2021;13(10).

17. Catrina SB, Rotarus R, Wivall IL, Coculescu M, Brismar K. The influence of vasopressin deficiency and acute desmopressin administration on melatonin secretion in patients with central diabetes insipidus. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;27(1):47-51.
18. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *The Lancet*. 2007;369(9571):1461-1470.
19. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *The Lancet*. 2016;388(10058):2403-2415.
20. Prabhakar VKB, Shalet SM. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J*. 2006;82(966):259-266.
21. Chung TT, Monson JP. Hypopituitarism. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; November 27, 2022.
22. Hannoush ZC, Weiss RE. Hypopituitarism: Emergencies. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 23, 2018.
23. Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes Insipidus: A Pragmatic Approach to Management. *Cureus*. 2021;13(1).
24. Mutter CM, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. *Cureus*. 2021;13(2).
25. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, et al. Diabetes insipidus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):1-20.
26. Verbalis JG. Acquired forms of central diabetes insipidus: Mechanisms of disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101449.

27. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):23-30.
28. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. 2021;290(1):73-87.
29. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402.
30. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1).
31. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Obezite Tanı ve Tedavi kılavuzu, 53, 2019.
32. Thompson WG, Cook DA, Clark MM, Bardia A, Levine JA. Treatment of obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):93-102.
33. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267.
34. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2019;11(11).
35. Dimitri P. Treatment of Acquired Hypothalamic Obesity: Now and the Future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1.
36. Perreault L, Bessesen D. Obesity in adults: Etiologies and risk factors. UpToDate. Accessed November 1, 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-etiological-and-risk-factors#>

37. World Health Organization. Obesity and Overweight 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
38. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40.
39. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice* . 2016;22:1-203.
40. Alamuddin N, Bakizada Z, Wadden TA. Management of obesity. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(35):4295-4305.
41. Altirriba J, Poher AL, Rohner-Jeanrenaud F. Chronic Oxytocin Administration as a Treatment Against Impaired Leptin Signaling or Leptin Resistance in Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6.
42. Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(12):700.
43. Qian W, Zhu T, Tang B, Yu S, Hu H, Sun W, et al. Decreased Circulating Levels of Oxytocin in Obesity and Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4683-4689.
44. Ding C, Leow MKS, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obesity Reviews*. 2019;20(1):22.
45. Kerem L, Lawson EA. The Effects of Oxytocin on Appetite Regulation, Food Intake and Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14).
46. Feng H, Zheng L, Feng Z, Zhao Y, Zhang N. The role of leptin in obesity and the potential for leptin replacement therapy. *Endocrine*. 2012;44(1):33-39.

47. Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: Facts and expectations. *Metabolism*. 2015;64(1):146-156.
48. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24.
49. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):353-359.
50. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez JA, et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).
51. Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang JH, Kim KS, Song YS, et al. Effects of Weight Reduction on Serum Vaspin Concentrations in Obese Subjects: Modification by Insulin Resistance. *Obesity*. 2010;18(11):2105-2110.
52. González CR, Caminos JE, Vázquez MJ, Garcés MF, Cepeda LA, Ángel A, et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J Physiol*. 2009;587(Pt 14):3741.
53. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; October 30, 2022.
54. Ciani E, Haug TM, Maugars G, Weltzien FA, Falcón J, Fontaine R. Effects of Melatonin on Anterior Pituitary Plasticity: A Comparison Between Mammals and Teleosts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:1.
55. Fideleff HL, Fideleff G, Boquete HR, Suárez M, Azaretzky M, Brunetto O. Decreased 6-Sulfatoxymelatonin Excretion in Male GH-Deficient Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(2):88-93.

56. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
57. Nyenwe EA, Williamson-Baddorf S, Waters B, Wan JY, Solomon SS. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome in Hypopituitary Patients. *Am J Med Sci*. 2009;338(3):190.
58. Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, Robison LL, Erfurth EM, Kleinberg DL, et al. Prospective Safety Surveillance of GH-Deficient Adults: Comparison of GH-Treated vs Untreated Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):980.
59. Ozbey N, Algun E, Sait Turgut A, Orhan Y, Sencer E, Molvalilar S. Serum lipid and leptin concentrations in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *International Journal of Obesity*. 2000;24(5):619-626.
60. Gaillard RC, Mattsson AF, Åkerblad AC, Bengtsson BÅ, Cara J, Feldt-Rasmussen U, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6):1069-1077.
61. Bernal A, Mahía J, Puerto A. Animal models of Central Diabetes Insipidus: Human relevance of acquired beyond hereditary syndromes and the role of oxytocin. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;66:1-14.
62. Yuan XX, Zhu HJ, Pan H, Chen S, Liu ZY, Li Y, et al. Clinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adult hypopituitary patients. *World J Gastroenterol*. 2019;25(14):1741.
63. Gebert D, Auer MK, Stieg MR, Freitag MT, Lahne M, Fuss J, et al. De-masking oxytocin-deficiency in craniopharyngioma and assessing its link with affective function. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;88:61-69.

64. Nesrine Z, Haithem H, Imen B, Fadoua N, Asma O, Fadhel NM, et al. Leptin and Leptin receptor polymorphisms, plasma Leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *Int J Exp Pathol*. 2018;99(3):121-130.
65. al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2006;6(2):27.
66. Al-Shoumer KAS, Anyaoku V, Richmond W, Johnston DG. Elevated leptin concentrations in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(2):153-159.
67. Kim JM, Kim TN, Won JC. Association between serum vaspin level and metabolic syndrome in healthy Korean subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(6):385-391.
68. Măntele S, Otway DT, Middleton B, Bretschneider S, Wright J, Robertson MD, et al. Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men. *PLoS One*. 2012;7(5).
69. Lee J, Yoon J, Lee JA, Lee SY, Shin CH, Yang SW. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in girls and its relationship with obesity. *Korean J Pediatr*. 2012;55(9):344.
70. Mehmetoğlu İ, Gökçe S, Kurban S, Gökçe R, Atalar MN, Çelik M. Melatonin ve dehidroepiandrosteron düzeylerinin obezite ile ilişkilerinin araştırılması. *Nobel Med*. 2017; 13(2):70-75
71. Blaicher W, Imhof MH, Gruber DM, Schneeberger C, Sator MO, Huber JC. Endocrinological disorders. Focusing on melatonin's interactions. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48(3):179-182.
72. Delpino FM, Figueiredo LM. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021;91-92:111399.