

LEPTİN VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

LEPTIN AND PERIODONTAL DISEASES: A REVIEW

Yrd Doç Dr. Alparslan DİLSİZ*

Arş Gör Dt.Meltem ZİHNİ*

Arş Gör Dt.Tuğba AYDIN*

ÖZET

Leptin, konağı inflamasyon ve infeksiyondan koruyucu önemli bir rolü olan, yağ dokusundan başka ilave çeşitli dokulardan da salgılanan bir hormondur.

Periodontal hastalıklar, dişlerin destek dokularının yıkımına yol açan birden fazla faktörün sebep olduğu infeksiyöz hastalıklardır. Bu hastalıklar gingival dokularda bakteriyel infeksiyonlar sonucu oluşurlar. Oral mikroorganizmaların seviyelerini azaltarak yapılan tedavi, gingivitişi engelleyebildiği gibi, periodontitişi de stabilize edebilir.

Daha önceleri yapılan çalışmalar da leptin seviyeleri ile periodontal hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bazı araştırmacılar, sağlıklı ve hastalıklı gingivada leptinin varlığı gösterildikten sonra dişeti oluğu sıvısı leptin seviyesi ile periodontal hastalığın şiddeti arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Bu derlemenin amacı, leptin seviyeleri ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi bildirmek ve insan vücuduna leptinin etkilerini özetlemektir.

Anahtar Kelimeler; *Hormon, leptin, periodontal hastalık, dişeti, dişeti iltihabı ve dişeti oluğu sıvısı*

SUMMARY

Leptin, a hormone secreted by adipose tissue, but also by several other tissues, and it plays an important role in protection of the host from inflammation and infection.

Periodontal diseases are multi-factorial infectious disorders that lead to destruction of the supporting tissues of the teeth. These diseases are the result of bacterial infections of the gingival tissues. Therapy to decrease the levels of oral microorganisms can reduce gingivitis and stabilize periodontitis.

Previous studies have suggested a relationship between periodontal disease and leptin levels. Some researchers reported that there is a strong negative correlation between the gingival crevicular fluid (GCF) leptin level and periodontal disease progression, after the presence of leptin within healthy and inflamed gingiva has been demonstrated.

The aim of this paper is to summarize the effect of leptin in the human body and to report relationship between periodontal disease and leptin levels.

Key Words: *Hormone, leptin, periodontal disease, gingiva, gingival inflammation, and gingival crevicular fluid*

Periodontal hastalıklar ile hormonların ilişkisi uzun yıllar araştırmacıların ilgisini çekmiştir ve bu alanda birçok araştırma yapılmıştır. Bu ilgi günümüzde de halen artarak devam etmektedir. Bu alanda, özellikle periodontal durum-cinsiyet hormonları ve periodontal hastalıklar-stres hormonları ile ilişkili çalışmalar göze çarpmakta, son yıllarda ise periodontal sağlık üzerine etkisi tartışılmakta olan leptin dikkati çekmektedir.¹⁻⁵

Leptin; keşfinden bu yana pek çok sistem üzerindeki etkileri yoğun olarak çalışılmakta olan, esas olarak metabolizma ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde anahtar role sahip bir hormondur. Leptin diğer Adipositokinler (adiponektin, TNF-alfa, IL-6, Rezistin vb) gibi adipoz (yağ) dokudan salgılanır. Adipoz doku sadece enerji depolayan bir organ değil aynı zamanda uzak bölgelerde etki gösteren faktörleri de dolaşıma

salgılayan endokrin bir organdır. Bu faktörler, glukoz hemostazı üzerine etkili serbest yağ asitlerini ve adipositokinler olarak bilinen peptid hormonlarını içerir.⁶ Leptin kelimesi Yunanca da 'ince, zayıf' anlamına gelen 'leptos' kelimesinden türemiştir. Leptin adipoz dokudan salgılanan 167 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı 16 kDA olan, sinir sistemi yolu ile yiyecek alınımını düzenleyen ve enerji balansını regüle eden nöronlar üzerinde etkileri olan bir hormondur.^{6,7} Leptin, ilk kez ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir.⁷ Adipoz dokuda hipotalamus ile ilişkili ve vücut ağırlığını regüle eden bir biyomarkırın varlığı 1950' ler de, ob/ob farelerin keşfi sırasında düşünülmüş olsa da, 1994'e kadar farelerde obeziteden sorumlu gen olan ob geni tanımlanamamıştır. Obezite ile ilgili yapılan hayvan deneylerinde, obez fareler (ob/ob) 1950'de

*Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD., Erzurum

keşfedilmiştir.⁸ Ob/ob fareler, kısır, vücut yağ fazlalığı olan resesif kalıtmıli genetik obeziteye sahip farelerdir. Obez ve aynı zamanda hiperglisemik olan fareler ise Hummel⁹ tarafından keşfedilmiş ve bunlar da db/db fareler diye adlandırılmıştır. Bu fareler ile ilgili Coleman'ın yaptığı çalışmada, ob/ob farelerin adipoz dokudan kana salınan bir maddeyi yapamadıkları ancak beyinlerinin bu maddeye cevap verdiği ve bu maddenin dışarıdan verilmesiyle yemenin azaldığı, db/db farelerin ise yağ dokularında bu maddeyi yapabildikleri fakat beyinlerinin bu maddeye cevap vermediği ve sonuçta ob/ob farelerin obez olduklarından leptin üretmedikleri, aksine db/db farelerin leptin seviyeleri yüksek olmasına rağmen leptine yanıt veremedikleri tespit edilmiştir.¹⁰ Sekiz yıllık bir araştırmanın sonunda ob/ob farelere neden olan genetik defect 1994'te, Zhang ve grubu tarafından yayınlanmıştır.⁶ Daha sonra yapılan çalışmalar ile ob gen ürünü olan leptin, açıkça gösterilmiştir ve ob/ob fareler ob gen mutasyonu nedeniyle leptin üretmedikleri bildirilmiştir.^{11,12} İnsanlarda bu gen Lep geni olarak bilinir ve 7. kromozomun uzun kolunda 31. (7q31) bölgesindedir.¹³ Obez (ob) gen ürünü olan leptinin keşfedilmesiyle obezite ile ilgili görüşlerde farklı bakış açıları dikkati çekmektedir.

Leptin reseptörleri; İlk kez Tartaglia ve ark.'ları tarafından 1995'te gösterilmiştir.¹⁴ Leptin reseptörleri pek çok dokuda bulunmaktadır. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir zira leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda yapısal benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile benzerlik göstermektedir. Uzun form (OB-R_L) ve kısa form (OB-R_S) olmak üzere iki formu vardır. Uzun form reseptörler; sinyal iletimi kapasitesine sahiptirler ve özellikle hipotalamusta (arkuat, lateral, ventromedial, dorsomedial nukleuslar) bulunurlar ve bu reseptörler leptinin santral etkisinden sorumludurlar. Kısa form reseptörler ise vücutta yaygın olarak bulunmasına rağmen beyin koronoid pleksus ve leptomeninks alanlarında daha fazla salgılanırlar. Bu reseptörler leptinin kan-beyin veya kan-beyin-omirilik sıvı bariyerinden alınmasına yardımcı olurlar. Uzun form reseptörlere göre kısa form reseptörler daha fazla salgılanmaktadır. Bazı reseptör formları da leptinin kanda taşınması ve kan beyin bariyerini geçmesinden sorumludur.^{14,15} Leptin, fizyolojik etkilerini pek çok dokudan salınan özel leptin reseptörleri ile etkileşmesi yoluyla sağlar. Leptin reseptörleri vücutta oldukça yaygındır. Bu reseptörler; hipotalamus, pankreas, over

ve testis, uterus, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, adrenal bez, hematopoetik kök hücreler ve iskelet kaslarında bulunduğu bildirilmiştir.¹⁶ Leptin reseptörlerinin LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe ve LEPRf olarak adlandırılan 6 izoformu bulunmaktadır.¹⁷

Leptinin salınımı; Leptin vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenmesine rağmen, plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı da gösterilmiştir.¹⁸⁻²⁰ Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, bir çok faktör leptinin salınmasında rol almaktadır. İnsulin, glukokortikoidler, prolaktin, akut enfeksiyon, cerrahi stres, proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-1) ve aşırı yeme-obezite-adipoz dokudan leptin sentezini stimüle ederken, β -adrenerjik agonist, androjenler, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, katekolaminler, serbest yağ asitleri, uzun süre açlık ve soğuğa maruz kalma leptin salınımı üzerine baskılayıcı etki gösterirler.²⁰ Östrojenin, leptin seviyelerine etkileri ise halen tartışılmaktadır.²¹ Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30dk dır ve yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır.²⁰ Serum leptin konsantrasyonu öğleden sonra düşük olup gece yarısından sonra pik yapmaktadır.¹³

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur. İnsanlarda leptinin büyük bir çoğunluğu, hedef dokularda biyo-aktivite ve biyo-yararlanımı düzenleyen en az iki serum makro molekülüne (fibronectin ve hemopoietin) bağlı olarak dolaşır. Adipoz doku depoları nispeten az olanlarda leptinin çoğu bağlı formda olmasına rağmen, obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir ve leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{22,23}

Leptinin vücuttaki en önemli fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptin bu etkisini, kan beyin bariyerini aktif olarak geçerek hipotalamusa ulaşır, çeşitli hipotalamik nukleuslardaki spesifik leptin reseptörlerine bağlanarak yiyecek alımını azaltır ve enerji kullanımını artırarak gösterir.²⁴ Ayrıca leptin, insan vücudunda yaşam siklus parametrelerini kontrol eden ve düzenleyen, santral sinir sistemi, termogenez ve obezite, immün sistem, hematopoez ve anjiyogenez, kemik metabolizması, üreme ve kardiyovasküler sistem

gibi birçok sistem üzerinde etki gösterebilen bir hormondur.^{18,20}

Leptin-santral sinir sistemi; Hipotalamusun iştah merkezi, obeziteye neden olan aşırı gıda alımı mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlarda ventro-medial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkezler olduğu bilinmektedir.²⁴ Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin birtakım biyolojik sekresyonlar ile etkileşim içinde olduğunu ve besin alınımında kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu biyolojik maddelerden biri nöropeptid Y'dir (NPY) ve bu sekresyon aşırı gıda alımını artırıcı ve enerji harcanmasını azaltıcı rol üstlenir.²⁵ Leptin ise besin alınımını azaltan ve enerji harcanmasını arttıran bir role sahiptir. Leptin bu rolünü, NPY sentezini ve salınımını azaltarak başarmakta ve sonuçta besin alınımını azaltmaktadır.²⁵ Obezlerde leptin sinyalinde bir bozukluğa ya da leptin etkisine oluşan dirence bağlı serum leptin düzeyleri artmıştır. Araştırmalarda vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunmuştur (ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni). Bunlardan ob geni leptin sentezini düzenleyerek iştahı azaltır, db geni ise leptin bağlanmasını düzenlemektedir.^{18,25} Son zamanlarda tüm dikkatler leptin ve ob geni üzerine odaklanmış olsa da besin alımı ve enerji sarfının kontrolü oldukça kompleks, hiçbir ajan ya da sistem izole olarak çalışmamaktadır.

Leptin- termogenezis; Bilindiği gibi termogenezis; metabolizma sırasında alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmının ısı olarak açığa çıkmasıdır. Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezisde artış meydana getirmesidir. Bu etkiyi leptin dolaylı yoldan sağlamış olur ki bu da şu şekilde olmaktadır; termogenezisde en önemli faktörler "uncoupling" proteinler (UCP)'dir. UCP' ler hücrede mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve hücrede ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Leptin, sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak tiroid hormonlarının seviyesini yükseltir ve sonuçta daha fazla seviyede UCP oluşmasını sağlar ve termogenezisi arttırır.¹¹

Leptin-obeziye; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi; sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlamıştır. Obezite davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks birçok faktörün bir

araya gelmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. Obezitenin klinik tespiti, kilonun boyun karesine oranlanması (kg/m²) ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) ile yapılmaktadır. Buna göre erişkinlerde vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olduğu kişiler aşırı kilolu, 30'un üzerinde olanlar obez sınıfına sokulur. Çocuklarda ise yaş ve cinsine göre hazırlanan VKİ porsentil eğrileri kullanılarak >85 persentil olan çocuklar aşırı kilolu, >90 persentil olanlar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca yaşa göre vücut ağırlığı, boya göre ağırlık, deri kıvrım kalınlığının ölçümü ve içerdiği yağ bakımından vücut kompozisyonu da kullanılan diğer tanı yöntemleridir.²⁶ Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan vücut kitle indeksi ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir.²⁷ Obez insanlarda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar normal seviyelere döner. Leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁸

Leptin-İmmün Sistem; Leptinin özellikle vücut savunmasında aktif rol alan hücrelere pozitif yönde etki ettiği ve immün yanıtı maximum seviyede tuttuğu bilinmektedir. Şöyle ki, leptin; lökosit sentezini uyarıcı, makrofaj aktivasyonu yaparak fagositozu güçlendirici, makrofajlardan anti-enflamatuar sitokin salınımını aktive edici, eritropoietinin eritrositlere olan etkisini arttırıcı, yara iyileşmesini hızlandırıcı ve neovaskülarizasyonu arttırıcı etkisi olduğu rapor edilmiştir.¹⁹ Bunlara ilaveten leptin doğal ve edinsel immunitede önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon durumlarında konağın leptin düzeyleri artar ve anti-enflamatuar etki gösterir.¹⁸

Leptin-Hematopoez ve anjiyogenez; Leptinin, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini arttırarak kan yapımını stimüle ettiği, trombosit agregasyonu ve tromboziste rol aldığı bildirilmiştir.¹⁹ Ayrıca insan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır.¹⁹

Leptin-Kemik Metabolizması; Leptinin kemik metabolizması üzerine iki farklı etkisi olduğu düşünülmektedir ki bunlar; osteoblast farklılaşması,

büyüme ve mineralizasyon üzerinde direkt uyarıcı etki ve hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerinde indirekt bir baskılayıcı etkidir.^{28,29} İnsan kemik iliğinde leptinin, osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit diferansiyasyonunu azaltması sonucu kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyon olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır.³⁰ Bazı araştırmacılar leptinin, stromal hücreleri osteoblastlara, kondrositlere ve hatta adipositlere farklılaşmasını indüklediğini göstermiştir.³¹ Leptinin osteoblast farklılaşmasını arttırdığı ve osteoklast yapımını ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini savunan çalışmalar da vardır.³² Sonuç olarak leptin, kemik oluşumunu stimüle edici, tam aksi olarak ta kemik rezorpsiyonunu inhibe edici görev yapan bir hormon olarak işlev görmektedir diyebiliriz.

Leptin-Üreme; Leptinin üreme sistemi üzerine etkilerini en iyi şekilde ortaya koyan ob/ob farelerde yapılan çalışmalardır. Şöyle ki; Leptin eksikliği olan ob/ob farelerin genetik olarak seksüel olgunluğa erişemedikleri (hipogonadotropik hipogonadizm) ve sterilite gösterdikleri tespit edilmiş ve bu farelere dışardan leptin verilmesi ile puberte başlamış ve infertilite düzelmiştir. Bunun yanında normal sıçanlara leptin verilmesi ile de pubertenin başlamasının hızlandığı rapor edilmiştir.³³ Leptinin gonadotropin ve seks steroid sentezini ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır.³⁴

Leptin-Kardiyovasküler sistem; Leptinin, kalp hızı ve kan basıncını sempatik sinir sistemi aktivasyonu yaparak arttırdığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Bu da leptin konsantrasyonu ile kardiyovasküler sistem arasında bir ilişki olduğunu destekler niteliktedir.³⁵ Son yıllarda, yağ dokusundan kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini etkileyecek, leptin, adinopektin, rezistin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi biyolojik aktif moleküllerin sentez ve sekrete edildiği bildirilmektedir.²⁶

Özetlemek gerekirse leptin, insan vücudunda birçok fonksiyonda görev alan ve farklı şekillerde etki gösterebilen bir hormondur. Leptin ve reseptörlerinin hangi fonksiyonlarda görev aldığını inceleyen birçok araştırma tıbbın birçok dalında yapılmıştır ve yapılacak gibi görünmektedir.³⁶⁻³⁸

Leptin-Periodontal Hastalık; Son yıllarda leptinin varlığının sağlıklı ve hastalıklı dişetlerinde gösterilmesinden sonra, periodontal hastalıkta nasıl bir

rol üstlendiği araştırılmıştır. Leptin ilk defa diş hekimliği alanında Johnson ve Serio⁵ tarafından araştırılmıştır. Şöyle ki; bu araştırmacılar leptinin varlığını sağlıklı ve hastalıklı dişetlerinde tespit etmişler ve dişetinde hastalık şiddeti arttıkça leptin konsantrasyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada dikkati çeken nokta ise leptinin yağ dokusundan salgılanmasına rağmen, dişetinde yağ dokusu bulunmamaktadır ki, dişetinde leptinin varlığının şaşırtıcı olmasıdır. Leptin buradaki varlığı, dolaşımdaki leptinin difüzyon yolu ile dişetine nüfuz ettiği şeklindeki bir hipotez ile açıklanmıştır. Araştırmacılar bundan hareketle yüksek gingival leptin konsantrasyonlarının dişetini periodontal hastalıktan koruduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bu araştırmadan sonra diş ile dişeti arasında fizyolojik olarak var olan ve başta savunma olmak üzere çeşitli fonksiyonlarda görev alan biyolojik enzim ve maddeleri içerisinde barındıran dişeti oluşu sıvısında (DOS) leptin varlığını tespit eden araştırmalar yapılmıştır.¹⁻³ Bozkurt ve ark.'ları,³ 143 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tüm DOS örneklerinde leptin varlığını tespit etmişler ve periodontal hastalık varlığı ile beraber sigara içmenin leptin seviyelerini etkileyebildiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, periodontitis varlığında DOS leptin seviyelerinin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.³ Son zamanlarda Karthikeyan ve ark.'ları^{1,2} sağlıklı periodonsiyumlu, kronik gingivitisli ve kronik periodontitisli hastalarda DOS leptin seviyelerini değerlendirmişler ve DOS leptini ile periodontal hastalık şiddeti arasında güçlü bir negatif korelasyonun var olduğunu bildirmişlerdir.¹ Bu çalışmanın paralelinde diğer bir çalışmada da hem DOS leptin seviyeleri hem de serum leptin seviyeleri araştırılmış ve periodontal hastalığın şiddeti arttıkça, DOS leptin seviyesinin azaldığı bunun aksine serum leptin konsantrasyonunun arttığını gözlemlemişlerdir.² Bu çalışmalar da DOS' taki leptin varlığının kaynağının, serum, dişeti, osteoblast ve T hücreler olabileceği bildirilmiştir.^{1,2}

Bu çalışmalar sonucunda, leptin immün sistem ve kemik oluşumunu üzerine etkisi olduğu gibi periodontal sağlığı koruyucu bir görevi de olduğu rapor edilmiştir.

Sonuç olarak leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleyen bir hormon

değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, kemik gelişimi gibi pek çok alanda üstlendiği önemli görevler yanında, periodontal sağlığı koruyucu görevde de rol oynadığı ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2007; 42:300-4
2. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol.* 2007; 34:467-72
3. Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Sütçü R, Delibaş N, Demirel R. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. *J Periodontol.* 2006; 77:634-40
4. Ritchie, C.S. Various measures of increased adiposity are associated with periodontal disease. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice,* 2004; 4:169-171.
5. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol.* 2001; 72:1254-7
6. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004; 35: 842-49.
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372:425-32.
8. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the mouse. *J Hered.* 1950; 41:317-18.
9. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 1966; 153:1127-28.
10. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 294-98.
11. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269:543-46.
12. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hect R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-43.
13. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:461-4.
14. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor. *OB-R. Cell.* 1995; 83: 1263-71.
15. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996 Jun 3;387:113-16.
16. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997; 272:6093-96.
17. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Phys Behav* 2004; 81:223-41.
18. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62:413-37.
19. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68:437-46.
20. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol.* 1998; 18:399-419.
21. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998; 70:472-7.
22. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98:1277-82.
23. Brabant G, Nave H, Mayr B, Behrend M, van Harmelen V, Arner P. Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3966-70.
24. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60:514.
25. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:590-91.
26. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *AM J Med* 2003; 115:37-41
27. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1995; 834:292-95.
28. Włodarski K, Włodarski P. Leptin as a modulator of osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2009; 11:1-6.
29. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002; 175:405-15.
30. Thomas T, Burguera B, Atkinson EJ. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between

fat mass bone mineral density in men versus women. Bone 2001; 29:114-210.

31. Marie P, Debias F, Cohen SM, Vernejoul MC. New factors controlling bone remodeling. Joint Bone Spine 2000; 67:150-156

32. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. J Bone Miner Res. 2002; 17:200-209.

33. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. Science 1997; 275:88-90.

34. Kiess W, Blum WF. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. Eur J Endoc 1997; 138:26-29.

35. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, Petrocelli A, Carella C, de Divitiis O, Varricchio M. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin resistant men. Hypertension 1999; 34:1047-52.

36. Yegen B. İnfeksiyon ve inflamasyonda leptin. Genel Tıp Dergisi 2003; 13: 2.

37. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil A. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 30:113-118.

38. Ünal M. Leptin. İst. Tıp Fak. Mecmuası 2004; 67:1.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.Alparslan DİLSİZ

Atatürk Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı

25240 ERZURUM

Tel : 0 442 231 3967

Faks : 0 442 236 09 45

E-posta : aydilsiz@yahoo.com