



Didem Dinçer,
Aysel Güler

Dermatolojide Leptinin Yeri

Place of Leptin in Dermatology

Öz

Leptin adipositler tarafından üretilen sitokin benzeri bir peptid hormondur. Primer kaynağı visceral ve subkutan yağ dokusudur. Plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kasi, hipofiz ve meme bezi gibi çeşitli dokularda üretilir ve plazmaya salınır. Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenler. Buna ek olarak, üremede endokrin, üreme ve immün cevapta önemli rol oynamaktadır. Bir çok hastalığın patogeneğinde leptinin rolü araştırılmaktadır. Dermatolojik hastalıklar üzerinde leptinin etkisi ise birçok çalışmayla ortaya koyulmuştur. Bu derlemede; deri hastalıkları üzerindeki leptin etkisi güncel literatür incelenerek sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Adipokin, dermatolojik hastalıklar, leptin, patogeneze, peptid hormon, derleme

Abstract

Leptin is a cytokine like peptide hormone produced by adipocytes. Its primary sources are visceral and subcutaneous adipose tissues. It is produced in various tissues such as placenta, gastric epithelium, skeletal muscle, hypophysis as well as mammary gland and released into the plasma. It regulates food intake and body weight. It also plays an important roles in reproduction, endocrine and immune responses. The role of leptin is being investigated in the pathogenesis of many diseases. Several studies have demonstrated investigated the effects of leptin in dermatological diseases. In this review, the effects of leptin on dermatological diseases were agreed to be presented through examining the current literature.

Keywords: Adipokine, dermatological diseases, leptin, pathogenesis, peptide hormone, review

Giriş

Adipoz doku, hücre sayısı ve büyüklüğü açısından hayat boyu sürekli hacim değişikliği gösteren adipositlerden oluşan ve sistemik etkileri olan aktif bir endokrin organdır (1,2). Vücudun en büyük enerji kaynağı olan adipoz dokuda enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserid şeklinde depolanmıştır (Tablo 1). Adipositlerin fonksiyonu insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon gibi hormonların etkisi altındadır. Adipositlerden yağ asitlerinin, salgıladığı hormonların, sitokinlerin ve proteinlerin dolaşıma geçişi bu hormonal sinyaller sayesinde kontrol edilir (Şekil 1) (1).

Adipoz dokudan dolaşıma salınan protein yapıdaki moleküllere adipokin denir. Bilinen elliye yakın adipokin arasında leptin, tümör nekroz faktör-alfa, (TNF- α) interlökin 6 (IL 6), apelin, adiponektin, omentin,

resitin, plazminojen aktivatör inhibitörü I, anjiyotensinojen, transforming büyüme faktörü β , insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), prostaglandin 12 en bilinen adipokinler olarak sayılabilir (1,2).

Adipokinlerin deri üzerindeki etkileri son yıllar içerisinde artan sayıda çalışmalar ile araştırılmaktadır. Bu derleme de adipokinlerden leptin ve leptinin deri üzerindeki rolü yapılan güncel çalışmalar ile özetlenmeye çalışılmıştır.

Tablo 1. Yağ dokusunda leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler

Arttıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
Ateş	Soğuk
İnsülin	Egzersiz
Glukokortikoid	Noradrenalin
TNF- α	Testesteron
IL 1	
IL 1: İnterlökin 1, TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa	

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Didem Dinçer,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 204 40 79
E-posta: dincer_didem@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 15.06.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2015

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Leptin

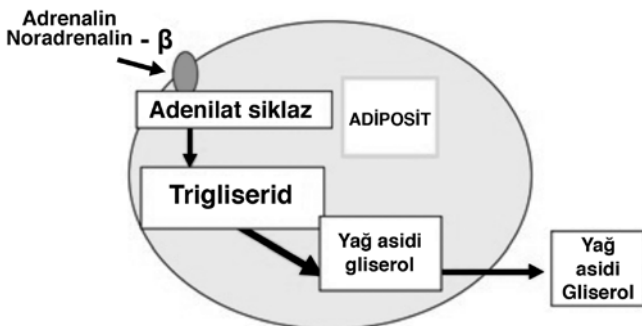
Leptin, Yunanca leptos kelimesinden türetilmiş olup zayıflatıcı anlamına gelen besin ve kilo alımını düzenleyen 16kDA ağırlığında, 167 aminoasit içeren, sitokinlere benzeyen bir peptid hormondur (2-4). Primer kaynağı visseral ve subkutan yağ dokusudur. Plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz ile meme bezi gibi diğer bir çok dokuda da 7. kromozomun uzun kolunda bulunan obes(ob)-gen tarafından m-RNA'ya kodlanarak üretilmekte (2,3) ve plazmaya salınmaktadır (3). Ob-gen tarafından üretildiği için ob protein olarak da bilinmektedir (3).

Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (5). Obez kişilerde kandaki leptin seviyesinin yüksek olmasına karşın kilolu olmalarını leptin rezistansına bağlamaktadır (3,5). Obez hastalarının çok az bir kısmında konjenital leptin eksikliği ya da lipoatrofi olduğu da gösterilmiştir.

Kana geçtikten sonra özel reseptörler aracılığı (Lep R) ile kan beyin bariyerini aşar, merkezi sinir sistemine ulaşır. Bu durum besin alımının azaltılması ve enerjinin harcanmasının artırılması, katabolik sinyal iletimini aktifleştirerek fazla kilo alımının engellenmesi şeklinde sonuçlanır (3).

Leptin plazma ve diğer dokularda radioimmünoassay yöntemi ile ölçülebilir ve normal sağlıklı bireylerdeki leptinin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeyindedir (3). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve yemeklerden 2-3 saat sonra pulsatif olarak salgılanır. Sabah erken saatlerde leptin düzeyi pik yaparken öğleden sonra en düşük düzeyde bulunur (2,5,6). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (2,5,7). Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı, deri altı ve visseral yağ oranının daha fazla olmasına bağlanmaktadır (7). Yağ dokusundan leptin üretimini besin alımı, ateşli hastalıklar, insülin, glukokortikoidler, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), IL 1 arttırırken, noradrenalin, testosteron açlık, soğuk ve egzersiz gibi faktörler azaltmaktadır (2,3).

Leptinin santral etkileri olan enerji metabolizması, nöroendokrin, metabolik, termogenez etkilerinin yanı sıra anjiyogenez, üreme sistemi, kemik metabolizması, immün sistem ve hematopoez üzerine periferik etkileri de bulunmaktadır.



Şekil 1. Hormonların etkisi altında adiposit fonksiyonu

Fibroblastlarda ve keratinositlerde, epidermiste leptin sentezinin ve leptin reseptörlerinin olduğu gösterilmiş olup (8-11) polimeraz zincirleme tepkimesi yöntemi ile doğrulanmıştır. İmmün boyama metodları ile bir çok önemli leptin benzeri immünoreaktivite epidermisen bazal ve suprabazal tabakasındaki keratinositlerde gösterilirken dermisen adipositlerinde, fibroblastlarında ve endotelial hücrelerinde düşük yoğunlukta spesifik immünoreaktivite gözlenmektedir (11). Bu sebeple ki son yıllarda leptinin deri fizyolojisi ve hastalıkları üzerine etkileri de güncel araştırmaların konusu haline gelmiştir (8-11). Aşağıda başlıklar altında leptin ve ilişkili olduğu deri hastalıkları özetlenmiştir.

Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi; fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın bütünleşmesi ile hücrelerin ürettikleri mediyatörlerin ve ekstraselüler matriksin yer aldığı karmaşık bir süreçtir. Yara iyileşmesi organizmanın temel savunma mekanizmasıdır. Dermal mikrovasküler yapı yara iyileşmesinde temel rol oynar.

Leptinin yara iyileşmesindeki rolü yapılan bir çok çalışma ile ortaya konulmuştur (12-14). Lokal leptin sentezi ve sekresyonun derideki bir yaralanmanın sonrasında yükseldiği ve leptin eksikliği olan hayvanlarda yara iyileşmesinin bozulduğu ve geciktiği de gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda leptinin keratinositlerde spesifik mitojenik cevabı ortaya çıkarttığı rapor edilmiş olup bunun belki de derideki leptin tarafından uyarılan poliferatif cevaptan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Leptin aynı zamanda güçlü bir anjiyogenik bir faktör olup anjiyogenezise bağlı yara iyileşmesini düzenliyor olabilir (11).

Ek olarak leptin keratinosit poliferasyonunu, epitelizasyonu, fibroblast poliferasyonu ve kolajen sentezini uyararak yara iyileşme sürecini hızlandırmakta ve deri rejenerasyonunu sağlamaktadır (11). Fareler üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada tam kat deri defekti olan farelerin bir grubuna günde 0,1 ml leptin solüsyonu diğer gruba salin solüsyonu uygulanmış tüm fareler öldükten sonra granülasyon dokusu ve deri örneklerinde kolajen sentezi değerlendirilmiş sonuç olarak topikal leptin uygulamasının tip 1 ve tip 3 kolajen sentezini uyararak yara iyileşmesinde etkili olduğu kaydedilmiştir (13). Yine yanıklı fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada leptinin topikal uygulamasının re-epitelizasyonu sağladığı ortaya konulmuştur (14).

Leptin tükrük salgısında da izole edilmiş olup oral kavitedeki etkisi tam olarak ortaya konulmuş değildir. Fakat oral mukozasında kimyasal yaralanması olan tavşanlarda topikal leptin uygulaması sonucunda epitelyum hücre migrasyonunun artışı ve anjiyogenezin sağlanması ile oral mukoza lezyonlarında yara iyileşmesinin sağlanması sürecinde leptinin topikal olarak tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir (12).

Hiperlipidemili ve hiperglisemili metabolik hastalığı olan bireylerde derinin rejenerasyonu ve tamirinde leptinin pozitif etkisinin olduğu da ortaya konulmuştur (11). Yarası olan diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada hem sistemik hem topikal leptinin anjiyogenezini arttırarak yara iyileşmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (15).

Kıl Folikülü

Leptin, leptin reseptör Ribo Nükleik asit (RNA) ve protein yoğun olarak cenin farelerin ve insanların kıl foliküllerinde saptanmıştır (2,11). İmmünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon ile hem leptin proteini hem de m-RNA kıl matriksinde ve içteki kök kılıfında bunların yanı sıra foliküler dermal papillada gösterilmiştir. Buna bağlı olarak da leptinin kıl folikülü morfolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (2,11).

İlginç olarak vasküler büyüme faktörü (VGF), hepatosit büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörünün aksine IL-1 β , TNF- α , interferony, epidermal büyüme faktörü (EGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF β 1) önemli şekilde insan kıl papilla fibroblastlarında leptin üretimini azaltmaktadır. Bu da insan kıl biyolojisinde leptin sinyallerinin otokrin fonksiyonunun bir çok mediyatörün etkisi altında olduğunu göstermektedir. Bu da saç büyümesinin kontrolünde etkin bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Leptin aynı zamanda kıl siklusu kontrolünde de önemli bir rol oynayabilir (11). Yapılan bir çalışmada mutant ve vahşi tip farelerin kıl folikül siklusu üzerinde leptinin etkisi değerlendirilmiş, leptin reseptör eksikliği olan diyabetik farelerde kıl folikül siklusunun normal olmadığı ortaya konulmuştur. Leptin enjeksiyonunun bu farelerde saçın anagen fazını uyardığı kayıt edilmiştir. Buna dayanarak anagen faz için önemli bir rol oynadığı ve insanlarda da kıl folikül siklusunda ve saç hastalıklarında klinik leptin uygulamalarının değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (16,17). Yapılan başka bir çalışmada leptin gen mutasyonu ve leptin reseptör defekti olan farelerde zamanla kıllarda seyrelme ve deri ülserlerinin geliştiği de gösterilmiştir (10).

Akne Vulgaris

Diyet ile akne arasında bir ilişki olduğu uzun zamandır ileri sürülmekte olup bazı çalışmalar tarafından karbonhidrat ve yağ tüketiminin akneyi kötüleştirilebileceği gösterilmiştir (2). Hiperinsülinemik diyetlerin foliküler epitelyal büyüme, keratinizasyon ve androjen kaynaklı sebum üretimi üzerindeki etkileri ile akne gelişimi üzerinde geçmişte fark edilmemiş bir çevresel faktör olduğuna inanılmaktadır. Bazı otörler; diyetle yüksek glisemik indeksten kaynaklanan hiperinsülineminin endokrin cevapları uyardığını ve kontrolsüz doku büyümesi ve androjen sentezini tetikleyerek androjen, IGF-I, IGF-bağlayıcı protein (IGFBP)-3 ve retinoid uyarım yolları ile akne gelişimini etkileyebileceğini öne sürülmektedir. Bu otörlerin aksine Kaymak ve ark.'nın (18) yaptıkları bir kontrol gruplu çalışmada ise; 49 aknesi olan, 42 aknesi olmayan kişi arasında tüm glisemik indeks düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Aknesi olan obez şişman bayanlarda obez olmayan şişman bayanlara göre testosteron, leptin ve insülin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Abulnaja'nın (19) yaptığı bir çalışmada da vücut kitle indeksi (VKİ) ile akne arasında özellikle de bayan obez hastalarda anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Kaymak ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada ise akne ve kontrol gruplarının serum glukoz, insülin ve leptin düzeylerinde anlamlı olarak fark saptanmamıştır. Karadag ve ark.'nın (20) yaptıkları bir başka çalışmada ise akneli hastanın bazal leptin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüken, adiponektin seviyeleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde akneli hastalarda

ki leptin seviyeleri kontrol grupları ile kıyaslandığında bazı çalışmalarda yüksek, bazı çalışmalarda düşük ve bazı çalışmalarda ise farklılık göstermiyor olarak rapor edilmiştir. Bu veriler birbirleri ile bir tutarlılık göstermemektedir.

Leptin ve insülin rezistansının inflamatuvar mekanizmalara immünolojik cevapta etkili olduğu bilinen bir gerçektir (19). Nasıl ki, obez insanlarda plazma leptin düzeyleri yüksek olmasına rağmen leptin reseptör direnci olduğu için kilolularsa akneli bireylerde de leptin seviyesinin normal veya yüksek olmasına karşın leptin reseptör direncine bağlı akne şiddetinde artış olabileceği belki düşünülebilir. Yabancı ve yerli yayınlar tarandığında bu konu üzerinde yapılan çalışmalar az olup yeni çalışmaların yapılması daha doğru bilgilere kavuşmamızı sağlayacaktır.

Psoriasis

Psoriasis T hücre aracılıklı inflamatuvar bir deri hastalığı olup hiperproliferasyon ve epidermal keratinositlerde diferansiyasyon ile karakterizedir (21,22).

Leptin, sitokinlere aşırı benzerliği nedeni ile sınıf 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin, IL 6 ve IL 11 benzerlik gösterirken IL reseptörleri ise IL 6'ya benzerlik göstermektedir. Leptin lökosit sentezini uyarır ve makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir. Makrofajlardan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin üretimini de arttırır. Leptin T hücrelerini içeren inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynamaktadır ve hücrel immün cevapta T helper (TH) hücre aktivitelerini ayarlamaktadır. Leptin, T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan Th1 yanıtını stimüle ederken Th2 yanıtını baskılayan bir adipokindir (22). Ayrıca leptin keratinositlerde proliferasyon ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile anjiyogenezden de sorumlu tutulmaktadır (2). Bu nedenler ile serum leptin düzeyinin hastalığın patogenezindeki, hastalığın kronikliği ve/veya şiddetindeki rolü çalışmaların konusunu oluşturmaktadır (22,23). Çalışmaların çoğu obezite ile psoriasis sıklığı ilişkisi irdelenerek yapılmıştır (2). Psoriasisli hastalarda obezite oranının yüksek olduğu ve obezitenin psoriasis gelişmesinde yüksek bir riske yol açtığı bilinmektedir. Obezite metabolik sendromla ilişkili olup bu da santral obezite, insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile karakterize risk faktörlerini içermektedir. Psoriasisli hastalarda da kontrol gruplarına göre anlamlı olarak metabolik sendrom yaygın bulunmuştur. Yine de metabolik sendrom ile psoriasisin altındaki mekanizma arasındaki ilişki hala tam anlamıyla açıklığa kavuşturulmuş değildir (21). Obez olmayan psoriasisli hastalarda da psoriasis şiddeti ile leptin arasında pozitif ilişki saptanan çalışmalar vardır (2,23).

Çerman ve ark.'nın (23) yaptıkları kontrol gruplu çalışmada serum leptin düzeyi, doku leptin ve leptin reseptör gösterimi şiddetli psoriasisli hastalarda orta şiddetli psoriasisli hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22). Wang ve ark.'nın (24) yaptıkları çalışmada psoriasisli hastalarda leptin düzeyi yüksek bulunmuş ve psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) değeri ile ilişki tespit edilmiştir. Leptin ile psoriasis şiddeti arasında pozitif ilişki olduğunu ifade eden çalışmaların aksine leptinin psoriasisde önemli bir rolü olmadığını ifade eden çalışmalar da vardır (2).

Özdemir ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada ise 38 psoriasisli hasta ile 38 kontrol grubu karşılaştırılmış ve serum leptin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmanın sonucu leptinin psoriasis şiddetinde önemli bir rol oynamadığı şeklinde rapor edilmiştir.

Baran ve ark. (26) yaptıkları bir çalışmada psoriasis hastalarında serum adiponektin ve leptin seviyelerini yüksek bulmuşlar. Hastaları %5 topikal salisilik asit ve %0,3 sinyolin ile tedavi ettikten sonra serum adiponektin seviyelerinde değişme olmazken serum leptin seviyelerinin orta ve şiddetli psoriasisli olan hastalarda düştüğünü kaydetmişlerdir. Buna bağlı olarak serum leptin seviyesinin tedavinin etkinliğini monitörize etmede yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Benzer olarak Karadag ve ark.'nın (27) yaptığı bir çalışmada asitretin tedavisi sonrasında psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre leptin seviyelerinin anlamlı derecede düşerken, adiponektin seviyelerinin ise anlamlı derecede yükseldiği kaydedilmiştir.

Behçet Hastalığı

Behçet kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olup bir çok organı etkileyen jeneralize bir vaskülitir. Etiyolojisi ve patogenezi halen tam olarak aydınlatılmış değildir (28). Behçet hastalığının ana immünolojik özelliği ısı şok proteinlerine karşı artmış T ve B hücre cevabıdır. Nötrofil aktivitesi artmış olup sitokin düzeylerinde değişim söz konusudur ama bu özellikler arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmış değildir (28).

Nötrofillerin serumdaki seviyelerini arttıran IL 2, TNF α , IL 1 β , IL 8 ve IL 18 gibi sitokinler Behçet hastalığında yüksek olarak saptanmıştır. Artan bu sitokinlere bağlı olarak nötrofil ve endotel hücre aktivasyonu ile doku hasarı meydana gelmektedir (2,28). Leptinin IL 2 ve IFN üretimini arttırdığı ve IL 4 üretimini azalttığı da gösterilmiştir (2). Leptin yapısal ve fonksiyonel olarak sitokinlere benzer. Leptin reseptörleri IL 6 sitokin reseptörlerinin subüniti ile homolog özellik gösterir. Leptin aynı zamanda sitokinler ile aynı sinyal iletim yolunu paylaşır (28).

Leptinin vazoaktif bir protein olup proinflamatuvar T helper 1 immün cevabını tetiklemekte ve devamını sağlamaktadır (28). TH1/TH2 dengesini düzenleyerek Behçet hastalığında önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Behçet hastalığında TH2 lenfositleri ve bunlardan salgılanan sitokinler de düşük bulunmuştur (2). Behçet hastalığında leptin düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yalçındağ ile ark.'nın (28) yaptıkları çalışmada aktif göz tutulumu olan hastalarda kontrol grubuna göre leptin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunurken, Kavuncu ve ark.'nın (29) yaptıkları çalışmada serum leptin seviyesi ile Behçet hastalığının göz tutulumu açısından bir ilişki saptanamamıştır. Evereklioğlu ve ark.'nın (30) yaptıkları çalışmada ise aktif Behçet hastalığı olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum leptin seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastalık aktivasyonu uzun süren bireylerde aktivasyonu kısa sürenlere göre serum leptin seviyesinin yüksek olduğu kaydedilmiştir.

Skleroderma

Skleroderma veya sistemik skleroz, vaskülopati ve fibroblast aktivasyon düzensizliğine yol açan inflamatuvar

mediyatörlerin üretimi ile giden immün sistem aktivasyonu olan kompleks bir hastalıktır. Kolajen ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerinin aşırı birikimi fibrozis ve organ disfonksiyonuna yol açmaktadır. Son çalışmalarda fibrozisin başlamasında sitokinlerle ilişkili olduğuna dair kuvvetli kanıtlar vardır. Bu sitokinler içerisinde en çok çalışılan TGF β , konektif doku büyüme faktörü (CTGF), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), IL α , IL 4, IL 6, IL 10, IL 13 ve IL 17'dir. Yapı ve fonksiyon olarak IL 6 sitokin ailesine benzeyen leptinin insanlarda akut inflamasyona cevapta, sepsiste, inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonunda (IL 1, TNF- α) arttığı gösterilmiştir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda da serum leptin seviyesinin arttığı rapor edilmiştir (31).

Kotulska ve ark. (32) premenopozal ve postmenopozal sistemik sklerozlu kadınlar ile sağlıklı kontrol grubunda serum leptin seviyesini değerlendirmişler ve sistemik sklerozlu hastalarda serum leptin seviyesini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Budulgan ve ark. (33) ise sistemik sklerozlu hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulmalarına rağmen hastalarda serum leptin seviyesi ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Aktif hastalığı olanların serum leptin seviyesi inaktif hastalığı olanlara göre daha yüksek saptanmış ve leptinin hastalık aktivitesi için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Yine de bu konuda daha fazla hasta popülasyonunun olduğu daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akrokordon

Akrokordonlar deriyle aynı renkte veya açık/koyu kahve renkte sapsız ya da pedinküle papillomlar olup sıklıkla aksilla ve göz kapağında daha az sıklıkla da gövdede ve kasıkta gözlenirler. Çapları sıklıkla 1 mm ile 1 cm arasında değişir. Kesin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte derinin sürtünmesi, hormonal dengesizlikler, obesite, metabolik sendrom ve daha pek çok durum oluşmasında faktör olarak yer almaktadır (34). Bu tümörler rölatif olarak sık görülen deri lezyonları olup insülin direncini yansıtabilmektedirler (2). Yapılan bazı çalışmalarda akrokordonlu bireylerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ek olarak büyük akrokordonları olanlarda küçük akrokordonları olanlara göre serum leptin seviyesi daha yüksek bulunmuştur (35).

Güncel çalışmalar leptinin bir anjiyojenik faktör olarak vasküler endotelyumda etkili olduğunu açıklamıştır. Fibroblastlar ve keratinositler üzerinde leptin reseptörü bulunup leptinin keratinositler üzerindeki mitojenik etkileri yara iyileşmesi sırasında gösterilmiştir. Aynı zamanda leptinin hem normal hem de kanserli dokuda proliferasyonda rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar düşünüldüğünde leptinin hem anjiyojenik hem de selüler proliferasyon etkileri akrokordonların gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (35).

Melanoma

Leptin ile bir çok neoplazm arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu belki de leptinin direkt onkojenik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Leptinin ekspresyonu hipoksik durumlar altında indükleniyor olabilir. Leptin

neonanjiojenezini düzenlemektedir ve vasküler endotelial büyüme faktörü ile fibroblast büyüme faktörüyle uyum halinde çalışır. Ayrıca leptin bcl-2'ye bağlı mekanizmalar ile endotelial hücre büyümesini arttırır ve apoptozisi baskılar. Ayrıca leptin bir mitojen gibi veya migrasyonu tetikleyici faktör gibi davranır (36). Bir çok yazıda leptin ile melanom arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (36,37). Melanomdaki tümör büyümesi leptin tarafından hızlandırılıyor olabilir (37). Mizatuni ve ark.'nın (37) yaptıkları bir çalışmada ise beklentilerinin aksine melanomda serum leptin reseptörlerinin seviyesi az bulunmuştur. İlginç olan ise melanomun evresi arttıkça reseptör sayısının azalmasıdır. Nedeni tam olarak ortaya koyulamamakla birlikte bu durumun negatif geri beslenme kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Leptin reseptörünün melanomun progresinde bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (36).

Sonuç

Yapılan çalışmalar sonucunda leptinin bir çok dermatolojik hastalıkla ilişkisi ortaya koyulmuştur. Yine de leptinin dermatolojideki yerinin doğru ve tam olarak anlaşılması için yapılacak daha çok ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Didem Dinçer, Aysel Gürler, Dizayn: Didem Dinçer, Aysel Gürler, Veri Toplama ve İşleme: Didem Dinçer, Analiz ve Yorumlama: Didem Dinçer, Aysel Gürler, Literatür Arama: Didem Dinçer, Yazan: Didem Dinçer, Aysel Gürler, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Ergün A. Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005;25:412-20.
- Özügüz P, Özügüz U, Karaca Ş. Leptin ve Deri. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2012;22:88-96.
- Ergün A. Leptin (Ob Protein). T Klin Tıp Bilimleri 1999;19:130-6.
- Mozafari N, Robati RM, Younespour S. Serum leptin levels in pemphigus: a case control study. Biomed Res Int 2014;2014:853705.
- Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;30:113-8.
- Boden G, Chen X, Mozzoli M, et al. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3419-23.
- Ostlund RE, Yang JW, Klein S, et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3909-13.
- Stallmeyer B, Kämpfer H, Podda M, et al. A novel keratinocyte mitogen: regulation of leptin and its functional receptor in skin repair. J Invest Dermatol 2001;117:98-105.
- Iguchi M, Aiba S, Yoshino Y, et al. Human follicular papilla cells carry out nonadipose tissue production of leptin. J Invest Dermatol 2001;117:1349-56.
- Sumikawa Y, Nakajima T, Inui S, et al. Leptin is a paracrine regulator of hair cycle. J Invest Dermatol 2008;128:146.
- Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, et al. Leptin and the skin: a new frontier. Exp Dermatol 2010;19:12-8.
- Umeki H, Tokuyama R, Ide S, et al. Leptin promotes wound healing in the oral mucosa. PLoS One 2014;17:9:e101984.
- Li PB, Jin H, Liu DX, et al. Study on leptin enhancing collagen synthesis in wounded rats. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi 2011;27:72-4.
- Wen H, Wu G, Chen W, et al. Topical application of leptin promotes burn wound healing in rats. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2012;32:703-6.
- Ring BD, Scully S, Davis CR, et al. Systemically and topically administered leptin both accelerate wound healing in diabetic ob/ob mice. Endocrinology 2000;141:446-9.
- Watabe R, Yamaguchi T, Kabashima-Kubo R, et al. Leptin controls hair follicle cycling. Exp Dermatol 2014;23:228-9.
- Sumikawa Y, Inui S, Nakajima T, et al. Hair cycle control by leptin as a new anagen inducer. Exp Dermatol 2014;23:27-32.
- Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, et al. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. J Am Acad Dermatol 2007;57:819-23.
- Abulnaja KO. Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. Braz J Med Biol Res. 2009;42:501-5.
- Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z, et al. The effect of isotretinoin on retinolbinding protein 4, leptin, adiponectin and insulin resistance in acne vulgarispatients. Dermatology 2015;230:70-4.
- Kawashima K, Torii K, Furuhashi T, et al. Phototherapy reduces serum resistin levels in psoriasis patients. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2011;27:152-5.
- Bozkurt NM, Yıldırım M, Ceyhan AM, Kara Y, Vural H. Psoriasisli Hastalarda Serum Leptin Düzeylerinin Araştırılması. Turkderm 2009;43:48-52.
- Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. Br J Dermatol 2008;159:820-6.
- Wang Y, Chen J, Zhao Y, et al. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. Br J Dermatol 2008;158:1134-5.
- Özdemir M, Okudan N, Gümüşel M, et al. Serum leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006;16:98-101.
- Baran A, Flisiak I, Jaroszewicz J, et al. Serum adiponectin and leptin levels in psoriatic patients according to topical treatment. J Dermatolog Treat 2014;15:1-5.
- Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G, et al. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin and adiponectin inpsoriasis vulgaris: a noncontrolled study. Dermatology 2013;227:103-8.
- Yalçındağ FN, Kisa U, Batioğlu F, et al. Serum leptin levels in patients with ocular and nonocular Behçet's disease. Mediators Inflamm. 2007;2007:31986.
- Kavuncu S, Koç F, Kurt M, et al. Evaluation of serum leptin concentration in Behçet's disease with ocular involvement. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:1158-60.
- Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. Br J Dermatol 2002;147:331-6.
- Pehlivan Y, Onat AM, Ceylan N, et al. Serum leptin, resistin and TNF-α levels in patients with systemic sclerosis: the role of adipokines in scleroderma. Int J Rheum Dis 2012;15:374-9.
- Kotulska A, Kucharz EJ, Brzezinska-Wcisto L, et al. A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2001;20:300-2.
- Budulgan M, Dilek B, Dağ ŞB, et al. Relationship between serum leptin level and disease activity in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2014;33:335-9.
- Shaheen MA, Abdel Fattah NS, Sayed YA, et al. Assessment of serum leptin, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with skin tags. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1552-7.
- El Safoury O, Fawzi M, Abdel Hay RM, et al. Increased tissue leptin hormone level and mast cell count in skin tags: a possible role of adipoinnate in the growth of benign skin growths. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010;76:538-42.
- Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. Ann Oncol 2008;19:384-9.
- Mizutani H, Fukushima S, Masuguchi S, et al. Serum levels of leptin receptor in patients with malignant melanoma as a new tumor marker. Exp Dermatol 2013;22:748-9.