



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRANIYOFARENJİYOMA İLİŞKİLİ HİPOTALAMİK  
OBEZİTEDE LEPTİN, ALFA-MELANOSİT UYARICI HORMON  
VE BEYİN TÜREVLİ NÖROTROPİK FAKTÖR'ÜN ROLÜ**

**Dr. Sadiye Dicle CANORUÇ EMET**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2018**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRANIYOFARENJİYOMA İLİŞKİLİ HİPOTALAMİK  
OBEZİTEDE LEPTİN, ALFA-MELANOSİT UYARICI HORMON  
VE BEYİN TÜREVLİ NÖROTROPİK FAKTÖR'ÜN ROLÜ**

**Dr. Sadiye Dicle CANORUÇ EMET**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanları  
Prof. Dr. Nazlı GÖNÇ**

**ANKARA  
2018**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından bitişine kadar her aşamasında deneyim ve bilgisi ile yol gösterici olan, sınırsız desteğini hiç esirgemeyen ve akademik alan dışında da her konuda örnek almaya çalıştığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nazlı GÖNÇ'e,

Çalışmamın her aşamasında tecrübeleri ile yol gösterici olan ve desteklerini her an hissettiğim Prof. Dr. Nurgün KANDEMİR, Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU, Prof. Dr. Alev ÖZÖN'a,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdiğim ilk günden beri üzerimde emeği olan değerli hocalarıma ve yanımda olan arkadaşlarıma,

Varlıklarını ve sevgilerini yürekten hissettiğim, kızları olmaktan gurur duyduğum annem Naime CANORUÇ, babam Fikri CANORUÇ'a, anne yarısından çok öte teyzem Şükriye AKBALIK'a ve biricik ağabeyim Ali Can CANORUÇ'a,

Sevgisi, desteği ve motivasyonu ile bana güç veren değerli eşim Samet EMET'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Sadiye Dicle CANORUÇ EMET*

*Ankara, 2018*

## ÖZET

**EMET CANORUÇ Sadiye Dicle, Kraniofarenciyoma ilişkili hipotalamik obezitede leptin, alfa-melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) ve Beyin Türevli Nörotropik Faktör (BDNF)'ün rolü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2018.** Hipotalamik hasarda veya enerji dengesinde görevli nöronal ağların işleyişini bozan durumlarda hipotalamik obezite gelişir. Son yıllarda leptin/ $\alpha$ -MSH/BDNF'nin rol aldığı yolağın enerji dengesinde görevli hipotalamik yolların en önemlilerinden biri olduğu düşünülmektedir. Hipotalamik obezite patogeneğinde rol oynayabilecek bu faktörlerin tanıdaki yerleri henüz tanımlanmış değildir. Çalışmamızda hipotalamik obezitenin çocukluk çağında en sık nedenlerinden biri olan kraniofarenciyoma hastalarının serum BDNF,  $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerini sağlıklı ve ekzojen obez kontrol grupları ile karşılaştırarak hipotalamik obezitede tanısal olarak kullanılacak parametreleri belirlemeyi amaçladık. Ekim 2016-Ekim 2017 tarihleri arasında prospektif, kesitsel kontrollü çalışma yapılmıştır. Çalışmamıza çalışma grubu olarak 31 kraniofarenciyoma hastası (16 kız/15 erkek; ortalama yaş 14,6), kontrol grupları olarak ise 27 ekzojen obezite tanılı (15 kız/12 erkek; ortalama yaş 13,5, ortanca VKİ SDS 2,20) ve 25 sağlıklı (18 kız/7 erkek; ortalama yaş 14,1, ortanca VKİ SDS 0,26) çocuk/ergen alındı. 31 kraniofarenciyoma hastası VKİ persentili  $\geq$ %95 üzeri olanlar obez diğerleri ise obez olmayan şekilde iki alt grupta incelendi. Hastaların 15'i obez (ortanca vücut kitle indeksi (VKİ) SDS 2,33); 16'sı (ortanca VKİ SDS 0,64) obez değildi. Çalışma grubunun iki alt grubu ve kontrol gruplarına bakıldığında dört grupta serum BDNF, leptin ve  $\alpha$ -MSH düzeyi arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Ekzojen obez ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği popülasyonda serum leptin ve BDNF düzeyinin VKİ SDS'i ile korele olduğu saptandı. Ekzojen obez grubunda serum BDNF ve leptin düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu. Kraniofarenciyoma hastalarında da leptin ve BDNF düzeylerinin VKİ'ne göre değiştiği; obez kraniofarenciyoma hastalarının leptin ve BDNF düzeylerinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı. Ek olarak obez ve obez olmayan kraniofarenciyoma gruplarının BDNF ve leptin düzeyinin VKİ SDS'i benzer kontrol gruplarından farklı olmadığı görüldü. Sağlıklı kontrol ve ekzojen obez çocuk/ergenlerde serum  $\alpha$ -MSH düzeyinin ise VKİ ile korelasyon göstermediği ve iki grup arasında serum  $\alpha$ -MSH düzeyi açısından farklılık olmadığı saptandı. Tüm kraniofarenciyoma hastalarında diğer iki kontrol grubuna göre serum  $\alpha$ -MSH düzeyi yüksek bulundu. Obez olmayan kraniofarenciyoma hastalarına göre obez kraniofarenciyoma grubunda  $\alpha$ -MSH daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı. Bu durumun hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu veriler hipotalamik obezitede leptin ve BDNF'nin rolü olmadığı ancak  $\alpha$ -MSH'nin önemli rol oynadığını düşündürdü. Bu bulguların doğruluğunun kesinleşmesi için çalışmaya dahil edilen çocuk/ergen sayısının daha fazla olduğu prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** kraniofarenciyoma, hipotalamik obezite, melanokortin, BDNF, leptin,  $\alpha$ -MSH, VKİ

## ABSTRACT

**EMET CANORUÇ Sadiye Dicle, The role of leptin, alpha-melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in craniopharyngioma associated hypothalamic obesity. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics. Ankara 2018.** Hypothalamic obesity develops in situations that impair the functioning of neuronal networks involved in energy balance or hypothalamic damage. In recent years, the pathway in which leptin/ $\alpha$ -MSH/BDNF participated in is thought to be one of the most important hypothalamic pathways involved in energy balance. We aimed to investigate serum leptin/ $\alpha$ -MSH/BDNF levels of craniopharyngioma patients, one of the common causes of hypothalamic obesity, in comparison with healthy and exogenous obese control groups. Between October 2016-October 2017 a prospective cross-sectional controlled study was conducted. The study group consisted of 31 craniopharyngioma patients (16 girl/15 boy; median age 14,6 years). Control groups had 27 exogenous obese (15 girl/12 boy; median age 13,5 years, median body mass index (BMI) SDS 2,20) and 25 healthy (18 girl/7 boy; median age 14,1 years, median BMI SDS 0,26) children/adolescents. Craniopharyngioma patients were examined in two sub-groups: those with BMI percentile  $\geq 95\%$  were obese and the others were non-obese. Of the 31 craniopharyngioma patients 15 were (median BMI SDS 2,33) obese; 16 (median BMI SDS 0,64) were not obese. There is significant difference in respect to serum BDNF,  $\alpha$ -MSH and leptin levels among 4 group (obese and non-obese craniopharyngioma, healthy control and exogenous obese). Serum leptin and BDNF levels were correlated with BMI SDS in the population in which exogenous obese and healthy control groups were included and were higher in exogenous obese than healthy controls. Similarly, in craniopharyngioma patients serum leptin and BDNF levels were higher in obese craniopharyngioma patients than non-obese. In addition, serum BDNF and leptin levels in obese and non-obese craniopharyngioma patients were not different from BMI SDS similar control groups. There wasn't any correlation between serum  $\alpha$ -MSH level and BMI SDS in the population in which exogenous obese and healthy control groups were included and there was no difference in serum  $\alpha$ -MSH levels between the two groups. Serum  $\alpha$ -MSH levels were higher in all craniopharyngioma patients than in the other two control groups. Serum  $\alpha$ -MSH level was higher in obese craniopharyngioma patients than non-obese craniopharyngioma patients but no statistical difference was found. It is thought to be because of low number of patients. This suggests that leptin and BDNF do not play a role in hypothalamic obesity but  $\alpha$ -MSH should play an important role. To confirm validity of these findings, prospective controlled studies are needed that have more cases.

**Keywords:** Craniopharyngioma, hypothalamic obesity, melenocortin, BDNF, leptin,  $\alpha$ -MSH, BMI

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBEZİTE.....	3
2.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	5
2.1.3. Enerji Dengesi ve Obezite .....	7
2.1.3. Etiyoloji .....	13
2.1.3.1. Ekzojen Obezite .....	15
2.1.3.2. Endojen Obezite .....	15
2.1.3.2.1. Monogenik Obezite.....	16
2.1.3.2.2. Sendromik Obezite.....	16
2.1.3.2.3. Endokrinolojik Nedenler .....	17
2.1.3.2.4. Hipotalamik Obezite .....	17
2.2. KRANİYOFARENJİYOMA, ENDOKRİN SEKELLER VE HİPOTALAMİK HASAR.....	19
2.2.1. Klinik Bulguları ve Görüntüleme Teknikleri .....	19
2.2.2. Nöroendokrin Sekeller.....	20
2.2.2.1. Hipofiz Hormon Eksiklikleri.....	20
2.2.2.2. Hipotalamik Disfonksiyon .....	20
2.2.2.3. Hipotalamik Obezite.....	21
3. MATERYAL VE METOT.....	24
3.1. ÇALIŞMA GRUBU .....	24

3.1.1. Kraniyofarenjiyoma Hastaların Endokrin Değerlendirmeleri .....	25
3.2. KONTROL GRUPLARI .....	26
3.2. OKSOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
3.4. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ .....	27
3.5. İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....	27
3.6. ÇALIŞMA KAYNAKLARI.....	28
3.7. ETİK KURUL ONAYI .....	28
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇLAR .....	42
7. KAYNAKLAR.....	44

## KISALTMALAR

<b>AgRP</b>	: Agouti-related protein
<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	: Alfa melanosit stimulan hormon
<b>BDNF</b>	: Beyin türevli nörotrofik faktör
<b>CART</b>	: Kokain-amfatamin regulated transkript
<b>CDC</b>	: Centers for disease control and prevention
<b>CRH</b>	: Kortikotropin releasing hormon
<b>CRIP</b>	: Kortikotropin benzeri orta lob peptidi
<b>DMH</b>	: Dorsal medial hipotalamus
<b>DSÖ</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>GLP-1</b>	: Glukagon benzeri peptid-1
<b>LH</b>	: Lateral hipotalamus
<b>MC4R</b>	: Melanokortin 4 reseptörü
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NHANES</b>	: ABD-ulusal beslenme ve sağlık araştırması
<b>NPY</b>	: Nöropeptid-Y
<b>POMC</b>	: Protiomelanocortin
<b>PVN</b>	: Paraventriküler çekirdek
<b>SDS</b>	: Standart sapma skoru
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TrkB</b>	: Tropomyosin reseptör kinaz B
<b>TSH</b>	: Troid stimulan hormon
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VMH</b>	: Ventral medial hipotalamus



## TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 2.1.</b> İki yaş altındaki çocuklarda rölatif ağırlığa göre obezite sınıflaması .....	4
<b>Tablo 2.2.</b> 2-20 yaş arası çocuk ve adolesanların VKİ sınıflaması (CDC 2000 VKİ persentil eğrisine göre).....	5
<b>Tablo 2.3.</b> Enerji Metabolizmasında Etkili Önemli Peptidler .....	12
<b>Tablo 2.4.</b> Obezite Etiyolojisi.....	14
<b>Tablo 2.5.</b> Hipotalamik Obezite Etiyolojisi.....	18
<b>Tablo 3.1.</b> Kraniofarengiyoma hastalarının klinik verileri.....	25
<b>Tablo 4.1.</b> Kraniofarengiyoma hastaları, ekzojen obez, sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, VKİ SDS, boy SDS değerleri (minimum-maksimum ve ortanca değerleri verildi) .....	29
<b>Tablo 4.2.</b> Obez kraniofarengiyoma, obez olmayan kraniofarengiyoma hastaları, ekzojen obez, sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, VKİ SDS, boySDS değerleri.....	30
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma ve kontrol gruplarında serum BDNF, $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi.....	32
<b>Tablo 4.4.</b> Obez ve obez olmayan kraniofarengiyoma hastalarında serum BDNF, $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi .....	32

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Enerji Dengesi Santral Kontrolü .....	13
<b>Şekil 4.1.</b> Obez kraniyofarenjiyoma, obez olmayan kraniyofarenjiyoma, ekzojen obez, sağlıklı kontrol gruplarının serum BDNF, a-MSH, leptin düzeylerinin karşılaştırılması .....	34

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enerji dengesinin en önemli santral kontrol merkezi hipotalamustur. Bu kontrolde görevli nöronal ağların işleyişini bozan herhangi yapısal veya fonksiyonel olay aşırı ve tedaviye dirençli kilo alımına neden olur. İnsanlarda hipotalamik hasar sonucu obezite geliştiği ilk defa 1900'lerin başında seksüel immatürite ile birlikte görülen Frohlich's sendromlu (adipozogenital sendrom) bir hastada raporlanmıştır (1). İlerleyen zamanda hipotalamus hasarının veya enerji dengesinde görevli nöronal ağların fonksiyonunu bozan durumların obeziteye neden olduğu gösterilmiş ve hipotalamik obezite olarak adlandırılmıştır. Hipotalamik obezite patofizyolojisinde hiperinsülinizm, leptin yüksekliği, artmış parasempatik aktivitenin rol oynadığını düşündürür veriler olmakla birlikte altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (2, 3). Hipotalamik obezite tanılı hastalar ile benzer davranış ve klinik özellikler gösteren ancak hipotalamus hasarı gösterilmemiş veya bilinen nedenler ile obezitesi açıklanamamış, ekzojen obezite tanısıyla izlenen bir hasta grubu da vardır. Bu hastaların da henüz aydınlatılmamış bir hipotalamik bozukluk sonucunda kilo aldıkları düşünülebilir; bu nedenle obezite patofizyolojisinin tam olarak bilinmesi ve obezite tedavisi açısından hipotalamik yolların aydınlatılması çok önemlidir. 1990'lerin başlarında intraventriküler enjeksiyonunun iştahı azaltarak kilo kaybına neden olduğunun gözlemlenmesi ile hipotalamik obezite patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülen diğer bir önemli molekül BDNF'dir (1). Hayvan çalışmalarında santral veya periferik BDNF verilmesinin yemek yemeyi azalttığı ve kilo vermeyi sağladığı gösterilmiştir (4). Benzer olarak insan çalışmalarında da BDNF veya reseptörünün (TrkB) gen mutasyonlarında davranış bozuklukları ve obezite görüldüğü bilinmektedir (5). BDNF ekspresyonunun, yağ dokusundan sentezlenen ve enerji dengesindeki en önemli periferik sinyal olan leptin üzerinden regüle edildiği ve intraserebroventriküler leptin verilmesinin BDNF ekspresyonunda artışa neden olduğu bildirilmektedir (6). Leptinin hangi mekanizma ile BDNF ekspresyonunu arttırdığı kesin olarak bilinmemekle birlikte arkuat çekirdekte leptin sinyaliyle anoreksijenik  $\alpha$ -MSH üretiminin arttığı ve  $\alpha$ -MSH'nin reseptörü melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'ne bağlanarak BDNF üretimini arttırdığı düşünülmektedir (7). Açlık durumunda BDNF ekspresyonunda azalma olurken, MC3/4R agonisti ile BDNF ekspresyonunda artış

sağlandığı hayvan çalışmalarında gösterilmiş olmak ile birlikte insanlarda BDNF ekspresyonunun bu yolak üzerinden kontrol edildiği henüz kesinleşmemiştir (4).

Yapısal hasar sonucu gelişen hipotalamik obezite nedenlerinden en sık görüleni kraniyofarenjiyomadır. Kraniyofarenjiyoma çocukluk çağının en sık nonglial orijinli suprasellar tümörüdür. Obezite tumörün kendisine veya cerrahiye ikincil gelişebilir. Kraniyofarenjiyoma tanılı hastalarda hipotalamik obezite insidansının %70'lere ulaştığını bildiren çalışmalar mevcuttur (8). Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır, literatürde farklı nöronal yolaklar suçlansa da son dönem çalışmalar değerlendirildiğinde leptin/ $\alpha$ -MSH/BDNF yolağındaki bozukluğun obeziteye neden olabileceği düşünülebilir. Literatürdeki çalışmalar ışığında serum leptin,  $\alpha$ -MSH, BDNF düzeylerinin ve birbirleriyle ilişkilerinin ortaya konması ve varsa bu ilişkideki bozukluğun kraniyofarenjiyoma tanılı çocuk/ergenlerde gösterilmesinin farklı hipotalamik obezite hastalarında ve hipotalamik obezite ile benzer tutumlar sergileyen ekzojen obez hastaların ayırımında bir belirteç olabileceği ve tedaviye yön verebileceği önesürülebilir.

Bu çalışmada, kraniyofarenjiyoma ve ekzojen obezite tanısı olan hastalar ve sağlıklı kontrollerde çocukluk çağı ve hipotalamik obezite patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen BDNF,  $\alpha$ -MSH ve leptin serum düzeylerini incelemeyi, aralarındaki ilişkiyi ortaya koymayı ve hipotalamik obezitede tanısal olarak kullanılacak parametreleri belirlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBEZİTE

#### 2.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri

Obezite sağlığı tehdit edecek fazla veya anormal yağ depolanması olarak tanımlanır (9). Obeziteden bahsedebilmek için vücut yağ oranını doğru bir şekilde ölçmek ve iyi belirlenmiş sınır değerlerinin üzerinde olduğunu göstermek önemlidir. Çocukluk çağında vücut yağ oranını değerlendiren basit, ucuz, tekrar edilebilen, kesin sonuç veren ve kardiyovasküler-metabolik artmış riski ideal yol olmadığından obezite tanısını koymakta kullanılacak yöntem hala tartışmalıdır. Obezite erişkinlerde olduğu gibi çocukluk yaş grubunda da hızla artmaktadır. Bu nedenle her yaş grubunda kullanılacak ideal yöntemi tanımlamak ve normal sınırlarını belirlemek önemlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988-1994 yılları arasında yapılan NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) çalışması sonuçlarından elde edilen verilere göre 12 yaşından büyük çocuklarda ortalama vücut yağ yüzdesi belirlenmiş (10) ve biyoelektrik empedans analizinin kullanımının yaygınlaşması ile farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda çocukluk döneminin vücut yağ yüzdesi persentil grafikleri çizilmiştir (11, 12), ancak direkt vücut yağ ölçümü yapan yöntemler içinde klinik pratikte kullanımı rahat, normal ve patolojik sınır değerleri iyi belirlenmiş bir teknik mevcut değildir (13). Vücut yağ oranının direkt ölçen laboratuvar yöntemlerinin (hidrodansitometre, biyoelektrik empedans analizi, total vücut suyunun izotop dilüsyon yöntemi ile hesaplanması, hava yer değiştirme pletismografisi, toplam vücut potasyumunun değerlendirilmesi, dual enerji X ışını absorpsiyometre, nötron aktivasyon analizi) ve görüntüleme yöntemlerinin (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi) zorlukları nedeniyle obezite değerlendirmesinde antropometrik ölçümlerden yararlanır. En çok kullanılan antropometrik ölçüm VKİ'dir. Erişkinlerde kullanımı daha yaygın ve güvenilirliği gösterilmiş olup vücut ağırlığının (kg) boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanır. İlk defa 1980'lerin sonlarına doğru yapılan populasyon çalışmalarından yaş ve cinsiyete göre uyarlanmış VKİ grafikleri elde edilmiştir. VKİ vücut yağ oranının ölçütü olmaktan çok ağırlık göstergesi olsa da yapılan çalışmalarda VKİ ile

yağ kitlesi arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (14). VKİ'nin yaşa ve uyuğa göre değişiklik göstermesinden dolayı tüm dünyada kabul görmüş, genel geçer bir VKİ eğrisine göre yapılmış obezite tanımı yoktur. Farklı ülkelerden yapılan kesitsel veya izleme dayalı çalışmalardan elde edilen farklı VKİ eğrileri mevcuttur. Ülkemizde de 2008 yılında Neyzi ve ark. tarafından geniş bir örneklem değerlendirilmiş ve ulusal büyüme ve VKİ eğrileri oluşturulmuştur (15). Farklı popülasyonlara ait farklı VKİ eğrileri olmasına rağmen günümüzde çalışmalarda çoğunlukla tercih edilen yöntem yaşa ve cinsiyete göre düzenlenmiş CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) 2000 büyüme eğrilerinden elde edilen VKİ yüzdelerinin referans değerlerinin ve standart sapma skorlarının (SDS) kullanımınıdır. Bu büyüme eğrileri Amerika Birleşik Devletleri'nde dört farklı uyruktan çocuk popülasyonunun dahil olduğu tarama çalışmalarından oluşturulmuştur. CDC ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iki yaş ve altındaki çocuklarda VKİ yerine boya göre vücut ağırlığı (rölatif ağırlık) kullanımını önermektedir (26). Rölatif ağırlık çocuğun mevcut ağırlığının; boyunun 50 persentile denk olduğu yaştaki 50 persentile gelen ağırlığa bölünüp yüz ile çarpılması ile elde edilir.

**Tablo 2.1.** İki yaş altındaki çocuklarda rölatif ağırlığa göre obezite sınıflaması

<b>Fazla kilolu</b>	Rölatif ağırlık $\geq$ %110 ve $<$ %120
<b>Obezite</b>	Rölatif ağırlık $\geq$ %120 ve $<$ %140
<b>Ağır obezite</b>	Rölatif ağırlık $\geq$ %140

Kullanılabilecek antropometrik ölçüm yöntemlerinden diğerleri cilt kıvrım kalınlığı, bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümünün pediatrik yaş grubunda referans değerleri mevcut değildir ancak metabolik sendrom ve mortalite riski ile ilişkisi gösterilmiştir (16). Cilt kıvrım kalınlığı çeşitli vücut bölgesinden ölçülebildiği için yağlanma dağılımı ile ilgili fikir verir ve VKİ ile birlikte kullanıldığında vücut yağ oranı ölçüm sensitivitesini artırır (17).

**Tablo 2.2.** 2-20 yaş arası çocuk ve adolesanların VKİ sınıflaması (CDC 2000 VKİ persentil eğrisine göre)

Zayıf		VKİ < %5
Normal kilolu		VKİ ≥ %5 ve VKİ < %85
Fazla kilolu		VKİ ≥ %85 ve VKİ < %95
Obez		VKİ ≥ %95
Ağır obezite	Klas 2 obezite	VKİ %95 değerinin %120'sinden fazla veya eşit veya VKİ ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> ve < 40 kg/m <sup>2</sup>
	Klas 3 obezite	VKİ %95 değerinin %140'sinden fazla veya eşit veya VKİ ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>

CDC büyüme eğrilerinin 99 persentil üzerinde veya uç SDS değerlerinde güvenilir olmaması nedeniyle klas 2 ve klas 3 obezite sınıflaması yukarıda belirtildiği şekilde yapılmıştır (18).

Obezite, halk sağlığını tehdit eden önemli sağlık sorunlarından biridir. Çocukluk çağı obezitesinin ciddi problemlere neden olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağı obezitesi uyku problemleri, solunum ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, endokrinolojik, kardiyovasküler ve psikiyatrik problemler gibi çeşitli organ sistemlerini etkileyen hastalıklara neden olur (19). Ayrıca çocukluk çağı obezitesi bireyin erişkin hayatını da etkileyen obezite ve artmış kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle (yüksek kan basıncı, serebrovasküler olay, bozulmuş lipid profili, hipertansiyon vb.) ilişkilidir (20).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm yaş gruplarında obezite sıklığı artmakta ve bu nedenle DSÖ obezite pandemisinden bahsetmektedir. Günümüzde dünyada zayıftan çok obez veya fazla kilolu birey vardır. DSÖ 2016 verilerine göre 650 milyondan fazla erişkin obezdir. Bu sayı erişkin nüfusunun yaklaşık %13'ünü (21). Çocuk yaş grubunda da benzer durum vardır, dünya genelinde 1980'lerden beri çocukluk çağı fazla kilolu ve obezite

prevalansı % 47 oranında artış göstermiştir ve dünyada yaşayan altı çocuktan biri obez veya fazla kiloludur (22). DSÖ 2016 verilerine göre dünyada beş yaşın altında yaklaşık 41 milyon çocuk obez veya fazla kiloluyken 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerin ise 340 milyonundan fazlası obez veya fazla kiloludur. Geçmişte obezite gelişmiş ülkelerin problemi olarak bilinmekte iken son yıllarda yapılan çalışmalar ile gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin giderek arttığı görüldü. 2000'den beri Afrika'da obez ve fazla kilolu sayısı yaklaşık % 50 artış göstermiştir. 2016'da obez veya fazla kilolu 5 yaş altı çocukların % 50'sinin gelişmekte olan Asya ülkelerinde yaşadığı gösterilmiştir (21).

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü Ülkeleri verilerine göre her altı çocuktan biri obezdir. Üye ülkelerin 2013-2014 verilerinde 15 yaşında obez veya fazla kilolu ergen prevalansı % 10 (Danimarka) ile % 31 (Amerika Birleşik Devletleri) arasında bulunmuştur (23). Ülkelere göre prevalans karşılaştırıldığında Kuzey ve Güney Amerika'da, Büyük Britanya'da, Yunanistan'da, Malta'da, İtalya'da, Portekiz'de ve İspanya'da çocukluk çağı obezite ve fazla kilolu olma prevalansı daha fazladır (yaklaşık %30). Obezite veya fazla kilolu çocuk/ergen prevalansı gelişmiş ve zengin ülkelerde daha fazladır; son dönemlerde bazı gelişmiş ülkelerde artış hızının yüksek seviyelerde aynı kaldığı veya azaldığı (24), bunun yanında gelişmekte olan ülkelerde obezite ve fazla kiloluluk prevalans artış hızı gelişmiş ülkelerin yaklaşık 30 katına ulaştığı bilinmektedir (25).

Obezite ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türk İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre ülkemizde obezite prevalansı %19,6'dır (26). 2010 yılında yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-Beslenme Durumu ve Alışkanlıkların Değerlendirilmesi araştırmasında 0-5 yaş arası çocukların % 26,5'u, 6-18 yaş arası çocukların ise %22,5'u obez veya fazla kilolu bulunmuştur (27). 2009 yılında yapılan Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi Araştırması'nda ise 6-10 yaş grubu çocuklarda fazla kilolu olma oranı %14,3, obezite oranı ise % 6,5 olarak tespit edilmiştir (28). Diğer bir çalışmaya göre (Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması 2016) ilkökul ikinci sınıfa giden çocukların % 14,6'si fazla kilolu, % 9,9'ü ise obez bulunmuştur (29).

Çocukluk çağı obezitesinin ilerleyen yaşlarda devam etme riskinin yüksek olduğu ve özellikle ergenlik dönemindeki obezitenin birçok risk faktörü ile ilişkili



olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle obezite de erken tanı, önlem ve tedavi halk sağlığı açısından çok önemlidir.

### 2.1.3. Enerji Dengesi ve Obezite (şekil 1.)

Kalori alımının harcanandan fazla olması ile kilo alımı gerçekleşir. Enerji dengesi, periferal dokulardan gelen sinyallerin santral sinir sisteminde entegrasyonu ve bu sinyallere verilen biyolojik yanıtlar ile ayarlanır. 1940'larda fareler üzerinde yapılan deneyler sonucunda enerji metabolizması ve kilo almada hipotalamusun önemi anlaşılmaya başlandı (30). Bu gelişmeden sonra hipotalamustaki nöronal ağların enerji dengesinin ve vücut ağırlığının en önemli düzenleyicisi olduğu öğrenildi. Hipotalamus besin alımı, kalori harcanımı ve enerji depoları arasındaki dengeyi aldığı nöronal, hormonal ve besinsel uyarılar doğrultusunda ayarlar, enerji dengesinde merkezi bir rol oynar. Pankreas, yağ dokusu, gastrointestinal sistem ve karaciğerden gelen uyarılar ve alınan gıdalardan gelen besin öğeleri (glukoz, aminoasit, yağ asitleri vb) santral sinir sisteminde, özellikle hipotalamus ve beyin sapında değerlendirilir ve bu merkezlerden ilgili dokulara sinyaller gönderilir. Bu sinyal yollarındaki herhangi bir problem obeziteye zemin hazırlar ve enerji alımı/harcanımı dengesinin bozulmasına yol açar. Enerji dengesini düzenlemede görev alan önemli hipotalamus çekirdekleri arkuat (Arc), paraventriküler (PVN), lateral (açlık merkezi, LH), dorsomediyal (tokluk merkezi, DMH), ventromediyal (VMH) ekirdeklerdir.

Enerji homeostazında en önemli çekirdeklerden biri olan Arc, VMH çekirdeğin hemen altında, üçüncü ventrikül komşuluğunda ve median eminense yakın bir bölgede bulunur. Yarı geçirgen kan beyin bariyeri ile kandaki hormonal ve besinsel değeriklikleri algılar. Bu bölge enerji metabolizmasını kontrol eden, periferik sinyallerin entegrasyonunda önemli rol oynayan nöropeptid Y (NPY)/agouti related peptide (AgRP) eksprese eden oreksijenik ve kokain-amfetamin regulated peptide (CART)/propiomelanokortin (POMC) eksprese eden anoreksijenik nöronları barındırır. Anoreksijenik bir molekül olan CART ve POMC eksprese eden nöronlar beyinde yaygın olarak bulunmakla birlikte en fazla Arc'ta yer alır (31). POMC propeptidinin, prohormone konvertaz enzimi ile parçalara ayrılır ve posttranslasyonel

olarak düzenlenerek önemli proteinler (ACTH, MSH), beta-lipotropin, endorfinler ve kortikotropin benzeri orta lob peptidi (“corticotropin-like intermediate lobe peptide” CRIP) elde edilir.  $\alpha$ -MSH enerji metabolizması düzenlenmesinde çok önemlidir. Arc'ta bulunan biri anoreksijenik biri oreksijenik bu iki kilit nöron grubu, MCR4 ve MCR3 eksprese eden nöronlar ile birlikte santral melanokortin sistemini oluşturur. MCR4 ve MCR3 enerji metabolizmasında görevli melanokortin reseptörleridir.  $\alpha$ -MSH bu reseptörlere agonist olarak bağlanarak anoreksijenik etki gösterir ve beslenme durumunda artarken açlık durumunda azalır (32). Tüm santral sinir sisteminde eksprese olmakla birlikte en yoğun Arc'ta bulunan nöronlardan sentezlenen NPY; beslenmeyle azalır, açlık durumunda ekspresyonu ve sekresyonu artış gösteren oreksijenik bir nöropeptiddir ve santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan Y reseptörleri üzerinden etkisini gösterir (33). NPY ile birlikte bulunan neredeyse tamamı Arc'taki nöronlar tarafından eksprese edilen AgRP de; hayvan çalışmalarında MC3R ve MC4R'e ters agonist olarak bağlandığı gösterilen oreksijenik bir nöropeptiddir. MCR'lerine  $\alpha$ -MSH'nin agonist, AgRP'nin ise ters agonist olarak bağlandığı, POMC (anoreksijenik) ve AgRP (oreksijenik) nöronlarının fizyolojik etkilerinin birbirinin tersi yönde olduğu düşünülmektedir (34). Ancak son yıllarda bu iki nöron grubunun enerji dengesi üzerinde daha karmaşık etkileri olduğu düşünölmeye başlanmıştır. Hayvan çalışmalarında intraventriküler  $\alpha$ -MSH verilmesinin iştahı azalttığı ve kilo verdiğini gösterilmiştir (35). Yine *Pomc* geni olmayan, POMC peptidi üretemeyen veya POMC nöronu eksik olan farelerde obezite geliştiğı, periferal veya santral  $\alpha$ -MSH agonisti verilmesi ile bu farelerin belirgin kilo verdikleri saptanmıştır (36).

Üçüncü ventrikülün hemen zerinde MC3R/MC4R ve Y reseptörlerinin yoğun olduğu paraventriküler çekirdek yer alır. PVN, santral sinir sisteminin çeşitli bölgesinden aldığı uyarıların sentezlenmesinde ve enerji dengesini sağlamada görevli önemli bir bölgedir. PVN'da anoreksijenik oksitosin ve kortikotropin releasing hormon (CRH) sentezinin de yoğun olduğu bilinmektedir (37). Ayrıca PVN enerji dengesinde önemli rol aldığı bilinen otonomik sinir sisteminin de kontrolünde rol alır (38). PVN yıkımı hiperfaji ve kilo alımı ile sonuçlanır (39).

LH bölgesi içerdığı oreksin ve melanin konsantre edici hormon nöronları ile birlikte oreksijenik cevapta önemlidir. Açlık durumunda oreksin ekspresyonu artar. Oreksinin santral verilmesi ile yeme davranışının ve yeme miktarının arttığı gösterilmiştir (40). LH hasarında hipofaji ve zayıflama görülür (41).

DMH iştah, sirkadyen ritm, termoregülasyon, stres gibi çeşitli fizyolojik olayda görevlidir. Başta Arc olmak üzere hipotalamus bölgelerinden sinyalleri alıp LH'a ve PVN'a iletir (37).

VMH AgRP ve POMC nöronları aracılığıyla Arc'dan aldığı enerji metabolizması ile ilgili sinyalleri yeniden hipotalamusa ve beyin sapı gibi hipotalamus dışı bölgelere iletir (37). Son yirmi yıldaki çalışmalardan enerji metabolizmasında önemli yeri olduğu gösterilen BDNF'ün santral sinir sisteminde en fazla VMH'da eksprese edildiği ve BDNF veya reseptör (TrkB) eksikliğinin insanlarda hiperfaji ve obezite nedeni olduğu bilinmektedir (42, 43). BDNF sinir sisteminde çok yaygın eksprese edilen, nöronal gelişim ve hayatta kalım açısından önemli bir proteindir. 11p14.1 kromozomunda BDNF geninde kodlanır, pro-BDNF (pro hormon) olarak sentezlenir; bu pro hormon amino ucundan kesilerek matür 119 aminoasitlik BDNF proteini haline alır (44). Pro-BDNF p75<sup>NTR</sup> reseptörüne bağlanarak sinaptik uzun dönem depresyona neden olurken, matur BDNF nöronal farklılaşma ve sinaptik potansiyalizasyonu etkisini tropomyosin ilişkili kinase B (TrkB) reseptörü üzerinden gösterir (1). BDNF ve reseptörü TrkB enerji dengesinde görevli olduğu düşünülen hipotalamus, amigdala, korteks, hipokampus, substansiya nigra gibi çeşitli beyin bölgelerinde eksprese edilir (45). İskelet kası gibi periferik dokulardan da sentezlendiği gösterilen BDNF'nin serum ve santral sinir sistemindeki düzeylerinin korele olduğu ve kan beyin bariyerinden geçebildiği gösterilmiştir (46, 47). Nöronal farklılaşma, akzonal/dendritik büyüme ve plastisite gibi görevleri bilinen BDNF'nin iştah ve besin alımıyla ilişkili olduğu ilk olarak hayvan deneylerinden anlaşılmıştır (1). Daha sonra çalışmalarda genetik modifiye edilerek hipotalamik BDNF sentezi %50 azaltılmış farelerde (BDNF<sup>+/-</sup> heterozigot) obezite, hiperfaji ve agresif davranışlar gözlenmiştir. Ek olarak BDNF<sup>+/-</sup> heterozigot farelerde leptin direnci ve yüksek insülin düzeyleri bulunmuştur (48). Santral veya periferik BDNF verilmesinin ise POMC sinyal yolağı üzerinden yemek yemeyi azalttığı ve kilo vermeyi sağladığı gösterilmiştir

(4). Ayrıca BDNF ekspresyonunun beslenme durumu ve MCR4 sinyali ile kontrol edildiği bilinmektedir. Açlık durumunda BDNF ekspresyonunda azalma olurken; MC3/4R agonisti ile ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (4). BDNF'nin en yoğun olarak eksprese edildiği VMN hasarında hiperfaji ve obezite geliştiği bilinmektedir (49). Santral sinir sisteminde iştahı baskılamasının yanında son yıllarda BDNF'nin enerji metabolizmasını düzenlemede görevli periferik organlar ve nöroendokrin yollar üzerine direkt etkileri de gösterilmiştir (50). Fonksiyonel iki BDNF allelinden birinin doğal kaybı, BDNF haploetersizliğinin çalışmasına zemin hazırlamıştır. WAGR bitişik gen delesyon sendromu Wilms tümörü, aniridi, genitorüriner anomaliler, büyüme geriliği ve mental geriliğin bir kombinasyonu olup, istisnasız 11p13 bölgesi delesyonu ile ilişkilidir. BDNF geni WAGR kritik bölgesinden 4Mb uzaklıkta 11p14.1'de yerleşmiş olup WAGR sendromlu hataların yarısında delesyona uğrayan bölge içerisinde yer alır. 33 WAGR sendromlu hasta ile yapılan bir çalışmada BDNF haploetersizliği hastalarının VKİ'lerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu hastalarda obezite riski beş kat fazla bulunmuştur (5). Bir başka çalışmada WAGR kritik bölgesini içermeyecek şekilde 11p14 bölgesinde delesyon olan dokuz vaka tanımlanmıştır. Bu bölge BDNF genini içermektedir. Bu vakaların hepsinde nörogelişimsel bozukluk saptanmıştır, vakaların sekizi obez biri fazla kiloludur (51).

Enerji dengesinde hipotalamus farklı beyin bölgelerinden sinyal alır ve iletir. Bu bölgeler içerisinde en önemlilerinden biri beyin sapıdır. Beyin sapı periferik organlardan gelen sinyalleri ve vagal sinir uyarılarını alır; enerji dengesinde rolü olan santral sinir sistemi bölgeleri ile periferik dokular arasında iletişimi sağlar. Beyin sapında bulunan vagus dorsal motor çekirdek, nükleus traktus solitarius ve area postrema'dan oluşan dorsal vagal kompleksi enerji dengesinde görevli en önemli bölgelerden biridir. (37).

Başta hipotalamus olmak üzere santral sinir sistemindeki (SSS) merkezlerin vücut beslenme ve yağ dokusu durumunu anlaması önemlidir. Yağ dokusu ile ilgili bilgiyi santral sinir sistemine ileten periferik sinyallerin en önemlilerinden biri leptindir. Leptin beyaz yağ dokusundan salgılanır, direkt olarak SSS üzerine etki gösterir, yağ dokusunda depolanan enerji ile ilgili hipotalamusa bilgi sağlayan, yağ

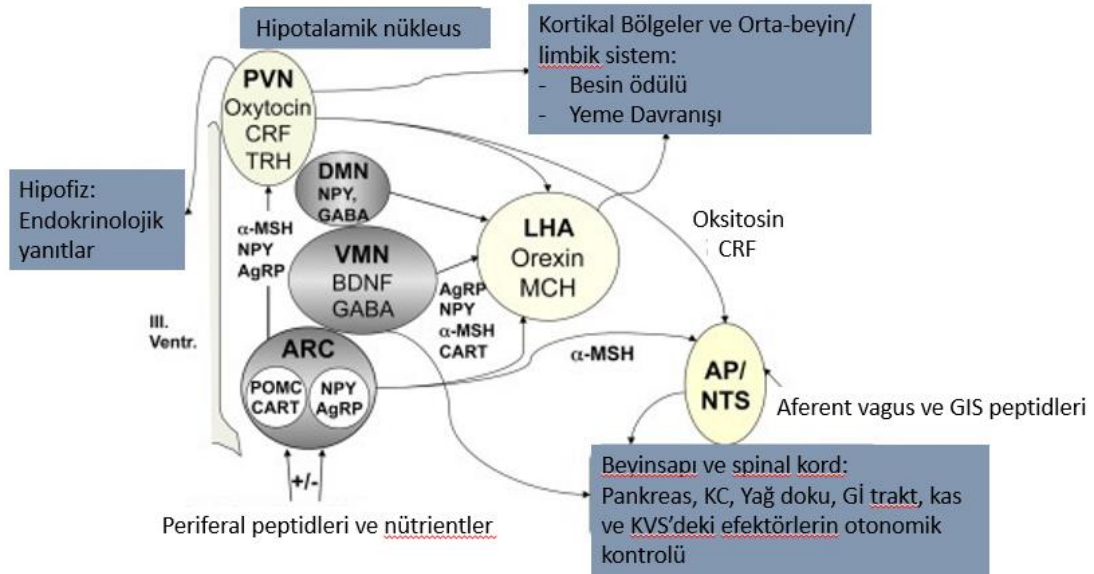
dokusu ile korele artış gösteren, iştahı azaltan ve enerji harcanmasını arttıran bir moleküldür. Etkisini insanlarda dört farklı izotipi olan leptin reseptörü üzerinden JAK-STAT sinyal yolağını aktive ederek gösterir. Leptin kan beyin bariyerini geçerek Arc'deki POMC/CART ve NPY/AgRP nöronları üzerine direkt etki gösterir. Leptin reseptörüne bağlanarak POMC/CART nöronlarını uyarırken NPY/AgRP aktivitesini azaltan oreksijenik bir molekül olarak görev yapar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda intraserebroventriküler leptin verilmesinin VMH'da anoreksijenik olduğu düşünülen BDNF ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (6). Leptinin hangi mekanizmayla BDNF ekspresyonunu arttırdığı kesin olarak bilinmemekle birlikte Arc'ta leptin sinyaliyle artan  $\alpha$ -MSH üretiminin MC4R üzerinde VMH'da BDNF üretimini arttırdığı düşünülmektedir (7). Leptin/ $\alpha$ -MSH/BDNF moleküllerinin hipotalamik obezitedeki yerinin tam olarak aydınlatılması obezite patofizyolojisini aydınlatmada önemli olacaktır.

Obezitesi olanların çoğu belli bir düzeyde leptin direnci geliştirmektedir. Bu nedenle obez bireylerde hipotalamus üzerinden anoreksijenik etkisini gösteremez (37). İnsülin geçmişte sadece glukoz metabolizmasıyla ilgili bir hormon sanılırken, artık santral sinir sistemine periferik yağlanmayla ilgili bilgi taşıdığı da gösterilmiştir. Pankreasın  $\beta$  hücrelerinden sentezlenir ve glukozu yanıt olarak sentezlenen insülin miktarı vücut yağı ile doğru orantılıdır (52). İnsulin reseptörleri aracılığıyla iştah merkezlerine etki ederek yemek yemeyi ve vücut ağırlığını azaltır (53). Gastrointestinal sistem hormonları da enerji dengesini kontrol etmede rol oynayan periferik sinyallerdir. Mideden sentezlenen ghrelin bu görevini Arc'ta bulunan AgRP nöronları üzerindeki büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü üzerinden yapar (54). Dolaşımdaki ghrelin seviyesi açken artış gösterirken, yemek yedikten sonra azalır. Hayvan çalışmalarında santral veya periferik ghrelin verilmesinin beslenmeyi, kilo alımını ve yağlanmayı artırdığı gösterilmiştir (55). Bu etkisini direkt AgRP/NPY nöronları ve PVN üzerinden sağlar (56). İnsanlarda da ghrelinin benzer etkileri gösterilmiştir (57). Diğer gastrointestinal sistem hormonları intestinal hücrelerden sentezlenerek santral sinir sisteminin farklı bölgelerini (Arc, nükleus traktus solitarius, DMH, PVN, VMH) etkileyen, periferik vagal uyarıyı kontrol eden ve anoreksijenik etki gösteren peptid YY, kolesistokinin ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'dir. Peptid tyrozin tyrozin; intestinal L hücrelerinden sentezlenir, kandaki düzeyi yemek

yeme ile artış gösterip açlık durumunda azalır, nükleus traktus solitariusda ve Arc'ta sırasıyla vagal uyarı ve AgRP eksprese eden sinirler üzerinden anoreksijenik etki gösterir (58). PYY'ye benzer olarak kalori alımıyla sentezi artıp, açlık durumunda azalan diğer bir gastrointestinal hormon GLP-1'dir. İncebağırsak L hücreleri ve beyinden salgılanır. Etkisini pankreas, hipotalamus ve beyin sapında yaygın bulunan GLP-1 reseptörü aracılığı ile gösterir. Pankreastaki GLP-1R üzerinden glukozaya yanıt olarak insülin salgılanmasını artırır, iştah baskılayıcı görev yapar. Hayvan çalışmalarında santral GLP-1 analogu verilmesinin iştahı baskıladığı gösterilmiştir (59). Son çalışmalar ile GLP-1'in anoreksijenik etkisini hem santral hem de lokal vagal afferentler üzerinden gösterdiği düşünülmektedir (37). İntestinal I hücrelerinden sentezlenen diğer bir iştah azaltıcı hormon kolesistokinindir. Anoreksijenik etkisini lokal vagal afferentler üzerinden gösterir. İnsülin ve leptin uzun etkili enerji dengesi düzenleyicileri, intestinal nöropeptidleri ise kısa etkili düzenleyiciler olarak kabul edilir (37). Arc'ta bulunan POMC ve AgRP nöronları periferik (leptin, ghrelin, insülin) ve santral (NPY, GABA, melanokortin, serotonin) sinyalleri algılar ve bu sinyallere göre enerji dengesini düzenleyen nörotransmitterlerin ve nöropeptidlerin sentezini MCR eksprese eden merkezler aracılığıyla regüle eder.

**Tablo 2.3.** Enerji Metabolizmasında Etkili Önemli Peptidler

Peptid	Etkisi	Peptid	Etkisi
Ghrelin	Oreksijenik	BDNF	Anoreksijenik
Kolesistokinin	Anoreksijenik	POMC/a-MSH	Anoreksijenik
GLP-1	Anoreksijenik	NPY/AgRP	Oreksijenik
PPY	Anoreksijenik	Oreksin	Oreksijenik
Leptin	Anoreksijenik	Oksitosin	Anoreksijenik
İnsülin	Anoreksijenik	CRH	Anoreksijenik



**Şekil 2.1.** Enerji Dengesi Santral Kontrolü

### 2.1.3. Etiyoloji

Geçmişte obezite etiolojisinde sadece çevresel faktörler suçlanırken monozygotik ikiz çalışmalarında aynı enerji değişimine verilen farklı kilo alımlarının görülmesiyle obezite patofizyolojisinde genetik yatkınlığın önemi anlaşılmaya başlandı. Çocukluk çağı obezitesinin az bir kısmı bilinen tek gen mutasyonları veya sendromlar ile açıklanabilirken büyük çoğunluğunun obezogenik çevre ve enerji metabolizmasını etkileyen genetik çeşitliliğin etkileşimi ile geliştiği kabul edilmektedir (60). Bunun yanında neonatal dönemdeki metabolik programlanmanın da obezite gelişimi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (16, 61). Patofizyolojisi henüz tam anlaşılacakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin eş zamanlı rol aldığı düşünülmektedir. Obezite etiolojisini daha iyi anlamak ve sınıflandırabilmek amacıyla ekzojen ve endojen olmak üzere iki alt grupta incelemek uygundur. Ancak bu iki alt grubun keskin sınırlarla ayrılamayacağını akılda tutmak gerekir.

Ekzojen obezite kalori alımı ve harcanımı arasında genetik polimorfizmlerin de etkili olduğu kronik dengesizlik sonucu gelişirken; endojen obezite genetik, sendromik veya endokrinolojik nedenler sonucu gelişmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2.4.** Obezite Etiyolojisi

Ekzojen Obezite	Endojen Obezite
<p>-Yaşam tarzı</p> <p>Fiziksel aktivite azlığı, sedanter yaşam tarzı, televizyon ve bilgisayar kullanımını sıklığı</p> <p>Uyku yoksunluğu</p> <p>Sigara bırakanlarda nikotin geriçekilmesi</p> <p>- Psikososyal durum</p> <p>Arkadaş edinememe, bozuk aile ilişkileri, okul başarısı düşüklüğü, sosyal yaşamdan uzak olma</p> <p>- Diyet</p> <p>Yağlı, şekerli ve <i>fast food</i> yeme alışkanlığı</p> <p>Gece yeme, az sıklıkla ancak fazla yeme, <i>binge eating</i> atakları, zararlı atıştırma davranışları</p> <p>Kahvaltı yapmama, gün içerisinde aşırı yeme</p> <p>- İlaçlar</p> <p>Steroid, antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar), risperidon, valproat, karbamazepin, gabapentin, siproheptadin vb.</p> <p>- Diğer çevresel faktörler (mikrobiyota, toksinler)</p>	<p>- Monogenik obezite</p> <p>- Sendromik obezite</p> <p>- Endokrinolojik nedenler</p> <p>- Hipotalamik obezite</p> <p>- Metabolik programlanma</p> <p>Gebelik yaşına göre küçük veya iri doğan bebekler, obez ve diyabetik anne bebekleri</p>



### 2.1.3.1. Ekzojen Obezite

Günümüzde çocuklar kilo almanın çok kolay ancak sağlıklı kiloda kalmanın efor gerektirdiği giderek artan obezojenik bir çevrede büyümektedir ve obezite etiolojisinin büyük kısmı çevresel faktörler, kişisel tutum ve beslenme düzensizliği ile ilişkili ekzojen obezitedir. Sık görülmesi ve risk faktörlerinin önlenabilir ve değiştirilebilir olması nedeniyle ekzojen obezite önemlidir.

Kişisel obezojenik davranışlar arasında fiziksel aktivitenin az olması, ekran karşısında fazla zaman geçirme, uyku süresinin azalması, enerjisi yüksek gıdalar (*fast food*, tatlandırılmış ürünler vb.) tüketme, öğün atlama, fazla porsiyon yeme, özellikle gece geç saatte beslenme, fazla atıştırma sayılabilir. Kişisel risk faktörleri, aile tutumu, okulda aldığı eğitim ve yaşadığı mikro çevreden etkilendiği gibi gıda endüstrisinden ve ülke politikalarından da etkilenir. Kullanılan bazı ilaçların da kilo alımını kolaylaştırdığı bilinmektedir (62). Son yıllarda özellikle hayvan çalışmalarında mikrobiyatanın da obezite etiolojisinde rolü olduğunu düşündürülen veriler elde edilmiştir (63). Diklordifeniltriokloretan ve bifenol A gibi gıda ambalajlarında kullanılan endokrin bozucu maddelerin de obeziteye neden olduğu düşünülmektedir (64, 65). Psikososyal olarak sağlıklı olmayan çocukların da kilo almaya yatkın olduğu bilinmektedir (16).

### 2.1.3.2. Endojen Obezite

Çocukluk çağı obezitesinin az bir kısmını oluşturur. Endojen obeziteyi düşündürülen özellikler obezitenin bebeklik döneminde başlaması, doyma hissinin olmayışı, büyümenin yetersiz oluşu, dismorfik bulguların olması ve bilişsel disfonksiyon olarak sayılabilir (66). Monogenik obezite, sendromik obezite, endokrinolojik nedenlere bağlı obezite ve hipotalamik obezite bu alt grubun ana başlıklarını oluşturur. Son yıllarda intrauterin ve neonatal dönemde bebeğin karşılaştığı çevresel faktörlerin, annenin beslenme durumunun bebeğin ilerleyen yaşamında geliştireceği metabolik hastalıkları ve obeziteyi hipotalamik nöronal ağlar yolu ile programladığı hipotezi öne sürülmektedir.

### 2.1.3.2.1. Monogenik Obezite

Sendromik olmayan Mendelian kalıtılan obezite olarak da bilinir. En sık leptin/melanokortin yolağındaki gen defektleri sonucu görülür; hiperfaji ve hayatın ilk bir yılında çok hızlı kilo alma ile karakterizedir (66). Aşırı obez çocuk populasyonun sadece % 2-5'lik kısmını oluşturur. Kilo almanın en sık nedeni olan çevre ve genetik etkileşiminin anlaşılması ve altta yatan mekanizmaların aydınlatılması, enerji dengesinde görevli proteinleri kodlayan bir kısım gen mutasyonlarının hayvan modellerinde obeziteye neden olduğunun gösterilmesi ile başladı. İlk olarak 1949'da Jackson Laboratuvarları'nda ob/ob obez farelerin geliştirilmesi, 1994'de Friedman ve ark.'nın bu farelerde obeziteden sorumlu bir gen bölgesi bulması, bu gen ve ürününe leptin adı verilmesi ile obezite patofizyolojisi anlaşılmaya başlandı ve son 20 yılda insanlarda enerji homeostazında rol alan farklı nöronal yollar aydınlatıldı (67). Çoğu monogenik obezite bu yollar içerisinde önemli bir yeri olan leptin melanokortin sinyal yolağı ile ilişkilidir ancak literatürde tanımlanmış değişik monogenik obezite modelleri vardır (68);

- 1) *BDNF*
- 2) Leptin (*Lep*) (*ob* geni olarak da bilinir)
- 3) Leptin reseptörü
- 4) Melanokortin 4 reseptörü (*MC4R*)
- 5) Prohormon konvertaz 1 (*PCSK1*)
- 6) Propiomelanokortin (*POMC*)
- 7) Nörotrofik trozin reseptör kinaz (*NTRK2*)

### 2.1.3.2.2. Sendromik Obezite

Sendromik obezite, aşırı obeziteye değişik malformasyonlar, bilişsel yetersizlik ve atipik davranışlar eşlik eder, en tipik örneği Prader Willi sendromudur. Genellikle santral sinir sisteminde iştah merkezlerinde işleyişin bozulması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (68). Literatürde yer alan sendromik obezite;

- 1) Alström sendromu

- 2) Bardet-Biedl sendromu
- 3) Beckwith-Wiedemann sendromu
- 4) Cohen sendromu
- 5) Carpenter sendromu
- 6) Fragile-X sendromu
- 7) Prader Willi sendromu
- 8) Psödohipoparatroidi tip 1a sendromu
- 9) Smith-Margenis sendromu

#### **2.1.3.2.3. Endokrinolojik Nedenler**

Çocukluk çağı obezitesinin %1'lik kısmından azını oluşturur ve çoğunlukla obeziteye büyüme geriliği eşlik eder (69). Obeziteye neden olan endokrinolojik nedenler;

- 1) Kortizol fazlalığı
- 2) Hipotroidi
- 3) Büyüme hormonu eksikliği

#### **2.1.3.2.4. Hipotalamik Obezite**

Hipotalamus enerji dengesinin en önemli santral merkezidir ve hipotalamustaki nöronal ağların işleyişinin mekanik veya fonksiyonel olarak bozulması hipotalamik obezite olarak adlandırılan ciddi ve inatçı kilo alımına neden olur (70). Önemli klinik bulgularından biri aşırı yeme davranışdır (hiperfaji). Ancak obezite gelişmesinde tek faktör değildir. Hipotalamik obezite tanılı çocuklarda sıkı kalori kısıtlaması yapıldığında da kilo alımlarının durdurulamadığı ve harcadıkları enerjinin ekzojen obezlere göre belirgin az olduğu gösterilmiştir (71). Hiperfaji dışında hipotalamik obezitenin belirgin klinik özellikleri uyku bozuklukları, tam hormonal replasman yapılmış olmasına rağmen aşırı halsizlik, yorgunluk, fiziksel aktivitede azalma ve eşlik eden pituitier yetersizliklerdir (büyüme hormonu eksikliği, santral hipotiroidi, diabetes

insipidus, adrenal yetmezlik, hipogonadotropik hipogonadizm vb) (70). Son çalışmalarda hipotalamus hasarında sempatik sinir sistemi supresyonu gösterilmiş ve enerji harcanımındaki belirgin azalmanın buna bağlı olabileceği düşünülmüştür (72). Hipotalamik obezite patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte son yıllarda nöronal yolların aydınlatılmaya başlanması ile bu alandaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Hipotalamik obeziteli hastalarda VKİ benzer olan egzogen obez kontrollerine göre leptin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (2). Hipotalamik obezitede saptanan diğer bir metabolik farklılık hiperinsülinizmdir. 1960'larda yapılan hayvan deneylerinde VMH hasarında kan insülin seviyelerinde artış görülmüştür, bu durum hipotalamusun insülin sekresyonu üzerinde direkt etkili olduğunun göstergesi olarak görülmüştür (73). Hipotalamusta POMC,  $\alpha$ -MSH ve insülinin oluşturduğu denge mekanizmasının bozulması ve artmış parasempatik aktivite nedeni ile hiperinsülinizm geliştiği düşünülmektedir (70). Artmış 11 beta hidroksi steroid dehidrogenaz-1 aktivitesi sonucu inaktif kortizonun aktif kortizole çevrilmesinin de hipotalamik obezite gelişmesinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalardandır (70).

Hipotalamik obezite etiyolojisi kabaca iki alt grupta incelenebilir:

Hipotalamusun fiziksel hasarına bağlı veya fonksiyonel olarak hipotalamik nöronal ağların işleyişini bozan nedenler.

**Tablo 2.5.** Hipotalamik Obezite Etiyolojisi

Yapısal hasara yol açan nedenler	Fonksiyonel nedenler
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tümör</li> </ul> Kraniyofarenjiyom, epiteliyom, anjiyosarkom, kolesteatom, pinealom, germinom, endoteliyoma, hamartom, kordoma, kolloid kist, ganglionörom, ependimom, gliom, menenjiyom, pituiter makroadenom, teratom, lösemi, Langerhans hücreli histiyositoz, metastaz <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cerrahi</li> <li>- Kraniyal radyoterapi</li> <li>- Diğerleri-</li> </ul> Kafa travması, inflamatuvar (tüberküloz, sarkoidoz, ensefalit vb), serebral anevrizma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monogenik obezite</li> <li>- Sendromlar</li> </ul> ROHHAD (Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction-Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation), Bardet-Biedl sendromu, Prader Willi sendromu <ul style="list-style-type: none"> <li>- İlaçlar</li> </ul>

Yapısal hasar nedeniyle gelişen hipotalamik obezite daha sık görülür. Bu nedenler içerisinde en çok bilinen ve hipotalamik obezite modeli olarak en sık çalışılan kraniyofarenjiyoma hastalarıdır (74). Robert H. Lustig hipotalamik obezite ile ilgili derlemesinde dökümente edilen hipotalamik obezite nedenlerinin yaklaşık % 30-77'sinin kraniyofarenjiyoma tedavisinden sonra gelişmekte olduğunu belirtmiştir (3).

## **2.2. KRANIYOFARENJİYOMA, ENDOKRİN SEKELLER VE HİPOTALAMİK HASAR**

Kraniyofarenjiyoma nadir görülen embriyonel malformasyondur. Non-glial kökenli, sellar veya parasellar yerleşimli, düşük dereceli iyi huylu bir tümördür (75). Nadir görülür, vakaların yaklaşık % 30-50 kadarı ergenlik veya çocukluk döneminde tanı alır (76, 77).

### **2.2.1. Klinik Bulguları ve Görüntüleme Teknikleri**

İlk semptom sıklıkla artmış intrakraniyal basınçla ilişkili nonspesifik semptomlardır (şiddetli baş ağrısı, kusma). Bu nedenle tanıya kadar geçen süre uzun olabilir. En sık görülen semptomlar baş ağrısı, görme problemleri ve endokrin problemlerdir.

Kraniyofarenjiyomada tanı için hem bilgisayarlı tomografi hem de manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir, iki yöntem de sellar yerleşimli kistik tümörü göstermede başarılıdır. Bilgisayarlı tomografi ek olarak kraniyofarenjiyoma kitlelerinin yaklaşık % 90'ında görülen kalsifikasyonu da gösterir (78).

Lokalize tümörler hipotalamik ve optik yapılara zarar vermeden tamamen çıkarılmaya çalışılır. Yerleşimi uygun olmayan tümörlerde optimal tedavi seçeneği sınırlı hipotalamus koruyucu cerrahi ve ardından gerekli durumlarda rekürrens ve progresyonu en aza indirmek için uygun dozda radyoterapi verilmesidir (79). Uzun yıllar boyunca tercih edilen radikal cerrahilerin yerini hipotalamik alanı korumaya yönelik daha kısıtlı rezeksiyonlar almıştır. Hipotalamus koruyucu cerrahiler ile

hastaliksız sağ kalım sürelerinde fark olmaksızın cerrahi sonrası ağır hipotalamik hasar görölme sıklığı azalmıştır (77). Benign bir tümör olması nedeniyle sağ kalım oranları yüksektir, ancak yaşam kaliteleri etkilenmektedir. Yerleşim açısından optik sinire ve hipotalamik pitüiter kontrol yolaklarına yakın olması ve lokal büyüme nedeniyle tanı anında veya tedaviden sonra sıklıkla görme problemleri ve nöroendokrin sekeller görülür.

### **2.2.2. Nöroendokrin Sekeller**

#### **2.2.2.1. Hipofiz Hormon Eksiklikleri**

Hipofiz hormon eksiklikleri kraniyofarenjiyomada sıktır. Müller. H. L ve Daubenbüchel A.M.M tanı anında hastaların % 40-87 kadarında en az bir hipofizer hormonda eksiklik olduğunu belirtmişlerdir. Yaklaşık % 75'inde büyüme hormonu, %40'ında gonodotropin, %25'inde ACTH ve %25'inde tiroid stimulan hormon (TSH) üretimi etkilenmiştir. Kliniğimizde 2004 yılında 66 kraniyofarenjiyoma hastasının tarandığı çalışmada tanı anında hastaların %18'inde adrenal yetmezlik,%17'inde diyabetes insipidus, %15'inde hipotroidi olduğu ve cerrahiden sonra endokrin disfonksiyonunun belirgin arttığı saptandı (80). Cerrahi sonrası hormon eksikliklerinin gelişmesi tümörün hipotalamik-pitüiter aksa yakınlığı ile ilişkilidir (77).

#### **2.2.2.2. Hipotalamik Disfonksiyon**

Kişilik değişiklikleri, uyku problemleri, sirkadyen ritim bozuklukları, susama hissi kaybı, vücut ısı regülasyon bozukluğu, kalp hızı ve/veya kan basıncı dengesizlikleri, obezite gibi hipotalamik disfonksiyon bulguları görülebilir. Özellikle tam rezeksiyon yapılan ve hipotalamus koruyucu cerrahi planlanmamış hastalarda daha sıktır. Yapılmış bir çalışmada total cerrahi geçiren büyük (>5 cm) kraniyofarenjiyoma hastalarının yaklaşık % 22-35'inde hipotalamik disfonksiyon bulguları görülmüştür (81).

### 2.2.2.3. Hipotalamik Obezite

Kraniyofarenjiyoma hastalarında optimal hormonal düzenlemeye rağmen gelişen ağır obezite en önemli morbidite nedenidir (82). Hastaların yaklaşık % 15'inde tanıdan önce obezite gelişmektedir (83). Kliniğimizde yapılan çalışmada ise 66 hastanın üçünde tanıdan önce aşırı kilo alımı vardı (80). Cerrahi sonrası yaşayan hastaların yaklaşık % 55'inde obezite geliştiği bildirilmiştir (84). Kilo alımı en çok cerrahiden sonra ilk 6-12 ayda gerçekleşmektedir (85). Kraniofarenjiyoma hastalarında tedaviden önce veya sonra gelişen hipotalamik obezitede kardiyometabolik risk aynı VKİ'ne sahip kontrollere göre daha yüksektir (86). Bu nedenle obezite geliştirebilecek kraniyofarenjiyoma hastalarını erken tanımak ve tedavi etmek oldukça önemlidir. Tümörün yerleşim yeri ve hipotalamik uzanımı olması, tanıda VKİ'nin yüksek olması, hidrosefali geliştirmesi, kalıcı diabetes insipidus, MRG bulguları, radyoterapi öyküsü obezite gelişimi açısından risk faktörleri olarak sayılabilmekle birlikte (78, 85); tersini savunan, risk faktörü olarak göstermeyen çalışmalar da mevcuttur (87). 2011' de Müller ve ark.'nın yaptığı çalışmada en önemli risk faktörününün operasyon öncesi hipotalamik tutulum olduğu bildirilmiştir (88).

Ağır obezitesi olan kraniyofarenjiyoma hastalarında sirkadyen ritmin de bozulduğu, gündüz uykululuğu gibi semptomların görüldüğü bilinmektedir. Bu hastalarda gündüz uykululuğunun ve obezite derecesinin düşük noktürnal ve sabah erken saat melatonin seviyesi ile korele olduğu gösterilmiştir (89). Bu hastalarda obezite patogenezinde bozulmuş hipotalamik sirkadyen melatonin sekresyonunun rolü olduğu düşünülmektedir. Oral melatonin tedavisi obeziteyi önlemede etkili gibi görülmekle birlikte uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir (90).

Suprasellar uzanımı olan kraniyofarenjiyoma hastalarında VKİ eş egzojen obez kontrollere göre daha yüksek leptin seviyeleri gösterilmiştir. SSS'deki reseptörleri üzerinden iştahı baskılayıcı etki gösterdiği düşünülen leptinin geribildirim mekanizmasının bozulması nedeniyle hastaların iştahlarını durduramadığı ve hipotalamik obezite geliştiği düşünülse de yedikleri sıkı kontrol edilen ve kalori kısıtlaması yapılan hastaların da kilo aldıkları gösterilmiştir (2, 71).

Kraniyofarenjiyomalı hastalarda artmış beta hücre aktivasyonu ve insülin düzeyleri parasempatik uyarı üzerindeki hipotalamik disinhibisyonun bozulmasına bağlanmıştır. Fiziksel aktivite isteksizliği, yorgunluk ve baygınlık hissi de sempatik aktivitenin azalmasına bağlanmaktadır (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda obez kraniyofarenjiyoma hastalarında santral bir molekül olup iştah baskılayıcı olduğu bilinen  $\alpha$ -MSH düzeyleri düşük bulunmuştur.  $\alpha$ -MSH düşüklüğü melanokortin eksikliğini gösterir. Bu durum azalmış yağ ve kas dokusundaki yağ asidi oksidasyonu ile periferik dokulardaki enerji harcanmasındaki azalma ile açıklanabilir (91). Doygunluk ve iştah düzenleyicisi görevi olan gastrointestinal hormon regülasyonlarının bozulmasının da kraniyofarenjiyomalı hastalarda hipotalamik obezite gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. 2011 yılında Roth ve ark. kraniyofarenjiyomaya ikincil hipotalamik obezitesi olan hastalarda bazal ghrelin sekresyonunun azalmış olduğunu ve postprandiyal ghrelin supresyonunun bozulmuş olduğunu göstermiştir (92). Kraniyofarenjiyomaya ikincil hipotalamik obezite tedavisi enerji tüketiminde azalma, iştah kontrolü ve otonomik sistem regülasyon bozuklukları nedeniyle zordur. Klasik yaşam tarzı değişikliklerine dirençlidir (93). Bilinen kesin bir tedavisi olmamakla birlikte bu konu üzerine çalışmalar devam etmektedir. Sempatik sistem aktivitesinde azalma olduğu bilinmesi nedeniyle amfetamin kullanımının faydalı olabileceği düşünülmektedir (94). Ek olarak bu hasta grubunda SSS uyarıcılarının da kilo alımını önleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (95). Hiperinsülinizmin hipotalamik obezite patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir, bu nedenle somatostatin analogu olup insülin sekresyonunda azalmayı sağlayan oktreotid tedavide denenmiştir. Lusting ve ark. hipotalamik obez çocuk hastalarda yaptıkları çift kör randomize kontrollü çalışma ile oktreotid kullanımının kilo alımına orta düzeyde fayda gösterdiğini göstermişlerdir (96). Hiperinsülinizme yönelik tedavi denemelerinden diğer biri metformin-diazoksit kombine kullanımındadır. Bu kombinasyon kilo alımında azalma sağlamakla birlikte yan etkileri sık görülmüştür (97). Daha çok hayvan çalışmaları ve olgu sunumları üzerinden yorum yapılsa da glukoz bağımlı insülin sekresyonunu arttıran GLP-1 analogunun kullanımının da yararlı olabileceği düşünülmektedir (98). Hipotalamus kontrolünde olan diğer hormonlar gibi rutin yerine koyma tedavisi uygulanmayan oksitosinin de anoreksijenik etkisi ile bu hastalarda kilo verdirdiğini destekleyen hayvan ve insan çalışmaları



mevcuttur (99). Yakın zamanda hipotalamik obezite tedavisinde bariatrik cerrahi kullanımının faydası ile ilgili yayınlar başlamış ve giderek artmıştır. Ancak riskleri ve etik konular nedeniyle çocuk ve ergenlik döneminde tedavi yöntemi olarak tercih edimi tartışmalıdır (100). Tedaviye yönelik yapılan çalışmalar umut vadetmektedir; ancak randomize kontrollü çalışmalara ile genel kabul görmüş etkin bir tedavi yoktur. Hipotalamus hasarından koruyucu yaklaşımlar en etkili yöntem olarak görülmektedir (3). Kraniofarenjioma hastalarında obeziteden korunmaya yönelik önlemlerin tanısında başlatılması, hastaların multidisipliner olarak takip edilmesi, kar-zarar dengesi çok iyi kurularak en uygun tedavi şeklinin seçilmesi önemlidir (101). Yapılan çalışmalar ile hipotalamik obezite patofizyolojisinin aydınlatılması ileride etkin ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesini sağlayacaktır.

### 3. MATERYAL VE METOT

Çalışma Ekim 2016-Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yapıldı. Bu tarihler arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde değerlendirilen kraniyofarenjiyoma hastaları çalışma grubu olarak, ekzojen obezite tanısı olan hasta ve normal kilolu çocuklar da iki ayrı kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUBU

31 kraniyofarenjiyoma hastası (16 kız/15 erkek; ortalama yaş 14,6 yıl) çalışma grubuna dahil edildi. 30 hastanın tanısının histolojik olarak doğrulandığı, bir vakanın ise klinik bulgular ve radyolojik görünüm ile tanı konduğu görüldü. 31 kraniyofarenjiyoma hastasının tanındaki yaşı, oksolojik verileri, başvuru şikayeti, ilk cerrahi yaşı, rekürren cerrahi öyküsü, radyoterapi verilme ihtiyacı, hipotroidi, adrenal yetmezlik, büyüme hormonu eksikliği ve diyabetes insipidus varlığı, kullandığı ilaçlar hastane dosyalarından ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane enformasyon sisteminden ulaşılarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edildiği poliklinik değerlendirmesinde VKİ percentili  $\geq$  %95 olan kraniyofarenjiyoma hastaları obez, VKİ  $<$  %95 olan hastalar obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastaları olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Obez kraniyofarenjiyoma grubunda 15 (% 48; 9 kız/6 erkek; ortalama yaş 14,9); obez olmayan kraniyofarenjiyoma grubunda ise 16 (%52; 7 kız/9 erkek; ortalama yaş 14,3) hasta mevcuttu. Bu hastaların dosya kayıtlarından elde edilen klinik verileri Tablo 3.1'de verilmiştir. Obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastaları hormon replasmanı dışında herhangi bir ilaç kullanmazken, hipotalamik obez grubundaki hastaların kullandığı ek ilaçlar metformin (n: 5), levatresetam (n: 1), sertraline+metilfenidat+klorpromazin (n:1) şeklindedir.

**Tablo 3.1.** Kraniyofarenjiyoma hastalarının klinik verileri

	<b>Obez kraniyofarenjiyoma</b>	<b>Obez olmayan kraniyofarenjiyoma</b>
n	15	16
Tanı yaşı (yıl)	8,61±3,40	7,54±4,84
Tanı boy Z-skoru	-1,68±1,41	-2,06±1,56
Tanı VKİ Z-skoru	1,02 (-2,6 - 1,9)	0,60 (-1,06 - 2,42)
Cinsiyet (kız %)	% 60	% 43,8
İlk operasyon yaşı (yıl)	8,82±3,38	7,35±4,83
Rekürren cerrahi (%)	% 46,7	% 37,5
Radyoterapi öyküsü (%)	26	12

### **3.1.1. Kraniyofarenjiyoma Hastaların Endokrin Değerlendirmeleri**

Hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı sabah kortizol değeri > 11 µg/dl veya düşük doz ACTH testine pik kortizol yanıtı > 19 µg/dl olduğunda normal olarak değerlendirildi.

Hipotalamik-hipofizer-troid aksı total/serbest tiroksin ve tirotropin düzeyi ile değerlendirildi. Serbest T4 düzeyi 9,16 pmol/L'nin altında iken TSH düzeyi normal veya düşük sınırlarda ise santral hipotiroidi olarak kabul edildi.

Büyüme hormonu eksikliği; hastalarda büyüme hızı düştüğünde IGF-1, IGFBP-3 düzeyi ve iki farklı büyüme hormonu uyarı testi ile incelendi. Büyüme hormonu uyarı testine pik yanıtın < 10 ng/ml olması büyüme hormonu eksikliği olarak kabul edildi.

Hastaların aldığı-çıkardığı sıvı miktarı ve idrar dansiteleri ameliyat öncesi ve sonrası dönemde yakın takip edildi, idrar osmolalitesi düşükken (< 300 mosm/kg) plazma osmolalitesinin artmış olması (>300 mosm/kg), hipernatremi ve 2 L/m<sup>2</sup>/gün'ün üzerinde idrar çıkarımı olması ve nazal desmopressin verilmesi ile idrar osmolalitesinin 450 mosm/kg'm üzerine çıkması santral diapedes insipidus olarak değerlendirildi.

On yaşından büyük kız ve 14 yaşından büyük erkek çocuklarında puberte bulgularının başlamaması, kızlarda estradiol, erkeklerde testosteron düzeyi düşük iken gonadotropin düzeyleri düşük veya normal olması hipogonadotropik hipogonadizm olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan 31 kraniyofarenjiyoma hastasında çoklu hipofizer hormon eksikliği vardı. 26 hastada büyüme hormonu eksikliği saptandı. Tüm hastalarda hipotroidi ve adrenal yetmezlik mevcuttu. Gecikmiş puberte için 13 yaşından büyük kız ve 14 yaşından büyük erkek toplam 24 hastadan sadece birinin spontan olarak pubertesinin başladığı gözlemlendi. Obez kraniyofarenjiyoma hastalarının tümünde, obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastalarının ise 12'sinde diyapedes insipidus olduğu saptandı.

### **3.2. KONTROL GRUPLARI**

İki kontrol grubu oluşturuldu. İlk kontrol grubu Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde tetkik ve tedavi edilen 5 yaşından sonra kilo almaya başlamış, yaşam tarzı dışında obezite nedeni olabilecek organik bir patoloji bulunmamış, kliniği monogenik veya sendromik obezite modelleriyle uyumlu olmayan, ek endokrin problemi olmayan, VKİ  $\geq$ %95 olan, ilaç kullanmayan 27 ekzojen obez (15 kız/12 erkek; ortalama yaş 13,5) hastadan oluştu. İkinci kontrol grubu ise Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı ve Hastalıkları, Genel Pediatri polikliniklerine rutin sağlık kontrolü amacı ile başvurmuş VKİ percentili % 5-85 arasında olan, tanılı herhangi bir rahatsızlığı olmayıp, ilaç kullanmayan 25 sağlıklı (18 kız/7 erkek; ortalama yaş 14,1) çocuk/ergenden oluştu.

### **3.2. OKSOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuk/ergenlerin araştırmaya dahil edildikleri gün boy ve ağırlıkları araştırmacı tarafından ölçülerek kaydedildi. Boy uzunluğu anatomik

pozisyonda, çıplak ayakla duvara monte Seca marka dijital boy ölçeri ile ölçüldü. Ağırlık ölçümleri mümkün olan en az kıyafet ile sabah aç karnına 100 grama hassas Seca marka dijital baskül ile ölçüldü.

VKİ; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölerek (vücut ağırlığı (kg) / boy (m)<sup>2</sup>) hesaplandı. CDC 2000 yaş ve cinsiyetine uygun VKİ persentil eğrisine göre VKİ persentilinin  $\geq$  % 95 olması obezite olarak tanımlandı. VKİ SDS CDC tarafından önerilen  $Z=[(\text{ölçüm}/M)^L-1] / LS$  formülüne göre hesaplandı. (L, M ve S değerleri yaş ve cinsiyete göre CDC 2000 eğrilerinden elde edilen değerler kullanıldı (M ortanca değer, L box-cox transformasyonunun ‘‘üs’’ değeri, S değişkenlik katsayısı)).

### **3.4. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ**

Araştırmacı tarafından poliklinikte değerlendirmesi yapılan tüm hastalardan sabah erken saatte (08.00-10.00) en az 8 saatlik açlıktan sonra 5 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örneği BDNF, a-MSH, leptin çalışılmak üzere Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi. Gönderilen venöz kan örneği santrifüj edilip serumları elde edildikten sonra tüm araştırma grubu tamamlanıncaya kadar -40 °C'de saklandı.

Serum leptin, BDNF, a-MSH ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) yöntemi ile standart ve kalite kontrolleri içinde olan serumda çalışmaya uygun hazır kit (Abbexa©, Cambridge Science Park, Cambridge, UK, catalog no: abx253750, sensitivite 0,094 ng/ml, aralık 0,156-10 ng/ml, intra/interassey varyasyon katsayısı < %10) kullanılarak tüm hastalar için tek seferde, aynı teknisyen tarafından Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

### **3.5. İSTATİKSEL YÖNTEMLER**

İstatiksel analizler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)’’ paket programında yapıldı. Sayısal

değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile katagorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher'in Kesin Testi ve McNemar Testi uygulandı. Gruplar karşılaştırılmadan önce parametrik testler açısından normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında ikili ortalamaları karşılaştırmak üzere Student t testi kullanıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı, farklılık bulunması durumunda Benferroni düzeltmesi uygulanarak farklılığı oluşturan iki grup tespit edildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon katsayısı ile bakıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alındı.

### **3.6. ÇALIŞMA KAYNAKLARI**

Hastaların antropometrik ölçümleri Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yapıldı. Serum BDNF, a-MSH, leptin düzeyi ölçümleri kit dışarıdan temin edilmek suretiyle mevcut alt yapı olanaklarıyla Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Çalışmada gereken hizmet ve malzeme alımları; Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi ve Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından sunulan finansal destek ile karşılandı.

### **3.7. ETİK KURUL ONAYI**

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Kurul Komisyonu tarafından değerlendirildi ve uygun bulundu (GO 16/577-10). Çalışma öncesi katılımcılardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışma grubuna 31 kraniyofarenjiyoma hastası, kontrol gruplarına ise 27 ekzojen obez hasta ve 25 sağlıklı çocuk/ergen alındı. Kraniyofarenjiyoma hasta grubunun ortalama yaşı 14,6 yıl, ekzojen obezitesi olan grubun ortalama yaşı 13,5 yıl ve 25 sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı 14,1 yıl bulundu ve yaşlar arasında istatistiksel fark yoktu ( $p=0,25$ ). Sırasıyla grupların cinsiyet dağılımı 16 kız/15 erkek; 15 kız/12 erkek; 18 kız/7 erkek idi, istatistiksel olarak grupların cinsiyet dağılımı benzerdi ( $p=0,27$ ). Kraniyofarenjiyoma grubunun ortanca boy SDS'i diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu, ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubu boy SDS'leri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p=0,15$ ). Ekzojen obez grubununun VKİ SDS'i kraniyofarenjiyoma grubundan, kraniyofarenjiyoma VKİ SDS'i de sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.1.)

**Tablo 4.1.** Kraniyofarenjiyoma hastaları, ekzojen obez, sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, VKİ SDS, boy SDS değerleri (minimum-maksimum ve ortanca değerleri verildi)

	Kraniyofarenjiyoma	Ekzojen obez	Sağlıklı kontrol
N	31	27	25
Yaş (yıl); ortanca (min-maks)	15,9 (5,50-20)	13,8 (7,9-19)	14,5 (8-16,5)
Cinsiyet (kız %)	% 51,6	% 55,6	% 72
Boy SDS;ortanca (min-maks)	-1,39 (-6,5-0,81)**	0,3 (-2-0,60)	0,16 (-1,42-1,88)
VKİ SDS; ortanca (min-maks)	1,6 (-1,7-2,80)**	2,20 (1,70-2,87)*	0,26 (-1,5-0,96)

\*  $p < 0,001$ ; kraniyofarenjiyoma ve sağlıklı kontrole göre

\*\*  $p < 0,001$ ; ekzojen obez ve sağlıklı kontrole göre

Kraniyofarenjiyoma grubunu obez ve obez olmayan iki alt gruba ayırıp incelediğimizde yaş ve cinsiyet açısından 4 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırası ile  $p=0,24$ ,  $p=0,33$ ). Dört grup birlikte değerlendirildiğinde boy SDS ve VKİ SDS'leri birbirinden farklı bulundu (sırası ile  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). İkili karşılaştırmada obez ve obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastaları boy SDS'leri birbiri ile benzerken diğer iki gruba göre anlamlı düşüktü (sırası ile  $p=0,08$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). Sağlıklı kontrol ve ekzojen obez grubunun boy SDS'leri arasında da istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,15$ ). VKİ SDS'leri ikili karşılaştırıldığında obez kraniyofarenjiyoma ve ekzojen obez gruplarının VKİ SDS'leri benzerken sağlıklı kontrol ve obez olmayan kraniyofarenjiyoma gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırası ile  $p=0,84$ ,  $p<0,01$ ). Obez olmayan kraniyofarenjiyoma grubunun VKİ SDS'i sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ( $p=0,021$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Obez kraniyofarenjiyoma, obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastaları, ekzojen obez, sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, VKİ SDS, boySDS değerleri

	Obez kraniyofarenjiyoma	Obez olmayan kraniyofarenjiyoma	Ekzojen obez	Sağlıklı kontrol
n	15	16	27	25
Yaş (yıl); ortalama (min-maks)	16,5 (7-19)	14,65 (5,5-20)	13,8 (7,9-19)	14,5 (8-17)
Boy SDS; ortalama (min-maks)	-0,65 (-2,73-0,81)*	-1,87 (-5,5-0,2)**	0,3 (-2-3,6)	0,16 (-1,42-1,88)
VKİ SDS; ortalama (min-maks)	2,33 (1,60-2,8) <sup>+</sup>	0,64 (-1,7-1,5) <sup>++</sup>	2,20 (1,7-2,87)	0,26 (-1,5-0,96)

\* Obez kraniyofarenjiyoma grubunun ekzojen obez ve sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmasında  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$

\*\* Obez olmayan kraniyofarenjiyoma grubunun ekzojen obez ve sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmasında  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$

<sup>+</sup> Obez kraniyofarenjiyoma grubunun obez olmayan kraniyofarenjiyoma ve sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmasında  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$

<sup>++</sup> Obez olmayan kraniyofarenjiyoma grubunun obez kraniyofarenjiyoma ve ekzojen obez ile karşılaştırılmasında  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ; sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmasında  $p = 0,02$



Tüm grupların cinsiyet dağılımı benzer olsa da BDNF,  $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerinin cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediğine bakıldı. Bu peptidlerin serum düzeylerine etkisi olduğu düşünülen hipotalamik hasarlı kraniyofarenjiyoma hastalarını dahil etmeden sağlıklı kontrol ve ekzojen obezite tanılı hasta gruplarında kız ve erkekler arasında serum BDNF,  $\alpha$ -MSH, leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile  $p=0,32$ ,  $p=0,38$ ,  $p=0,47$ ).

Gruplar arasında VKİ açısından farklılıklar mevcuttu; bu nedenle serum BDNF,  $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerinin hipotalamik obeziteden bağımsız olarak VKİ ile ilişkisini belirlemek üzere hipotalamik hasarlı kraniyofarenjiyoma hastaları dahil edilmeden kontrol grupları ile testleri yapıldı. Sağlıklı kontrol ve ekzojen obez gruplarının dahil edildiği popülasyonda (n:52) serum leptin düzeyi ile VKİ SDS'i arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon ( $r=0,81$ ,  $p<0,01$ ); serum BDNF düzeyi ile VKİ SDS'i arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,36$ ,  $p<0,01$ );  $\alpha$ -MSH ile VKİ SDS'i arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Sağlıklı kontrol ve ekzojen obez gruplarının dahil edildiği popülasyonda (n:52)  $\alpha$ -MSH, BDNF, leptin düzeylerinin birbirleri ile korelasyonuna baktığımızda leptin ve BDNF arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,33$ ,  $p:0,01$ )

Serum BDNF,  $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği incelendi. Kraniyofarenjiyoma, sağlıklı kontrol ve ekzojen hasta grupları serum  $\alpha$ -MSH, leptin ve BDNF düzeyi arasında istatistiksel farklılık olduğu görüldü (sırası ile  $p<0,01$ ,  $<0,01$ ,  $<0,01$ ) (Tablo 4.3). Çalışma grubunu obez ve obez olmayan kraniyofarenjiyoma olarak ayırıp değerlendirdiğimizde benzer olarak dört grup arasında istatistiksel farklılık saptandı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.3.** Çalışma ve kontrol gruplarında serum BDNF,  $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi

	<b>Kraniyofarenjiyoma</b>	<b>Ekzojen obez</b>	<b>Sağlıklı kontrol</b>	<b>p</b>
<b>Leptin (ng/ml) ortalama<math>\pm</math>ss</b>	18,28 $\pm$ 11,19	24,80 $\pm$ 9,92	6,34 $\pm$ 5,53	<0,01
<b><math>\alpha</math>-MSH (ng/ml) ortanca (min-maks)</b>	1,11 (0,52-3,00)	0,91 (0,30-1,53)	0,96 (0,26-1,56)	<0,01
<b>BDNF (ng/ml) ortanca (min-maks)</b>	17,07 (4,46-30,97)	19,00 (11,39- 41,25)	15,11 (9,34-30,71)	0,01

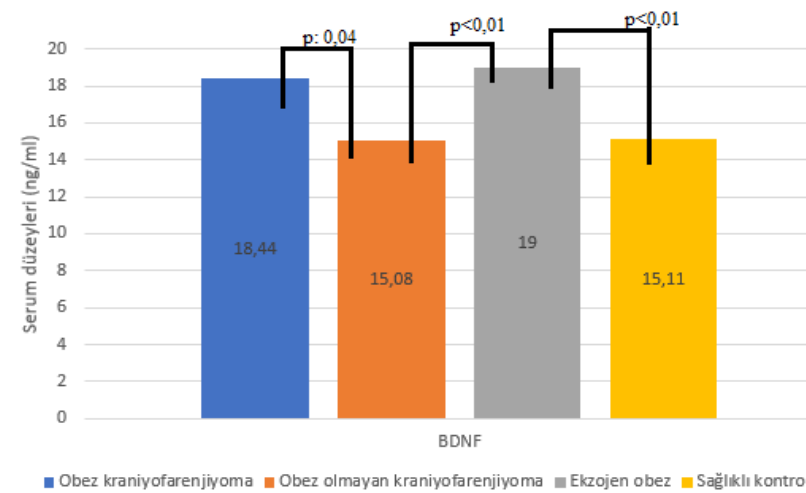
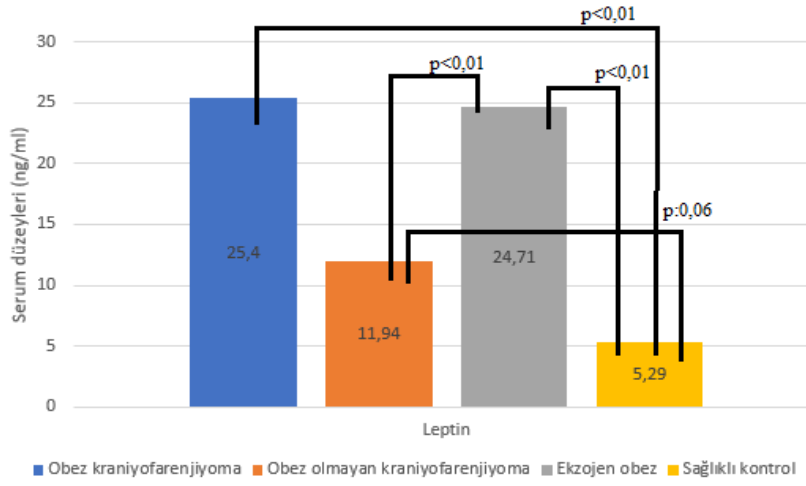
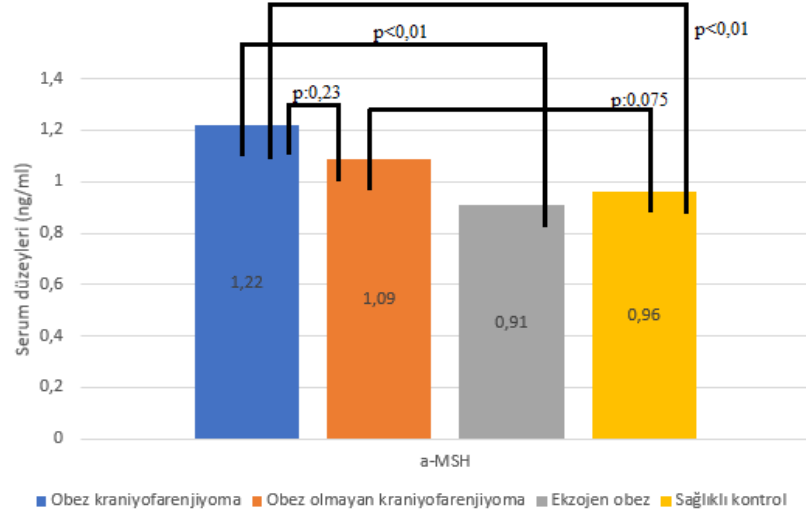
**Tablo 4.4.** Obez ve obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastalarında serum BDNF,  $\alpha$ -MSH, leptin düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi

	<b>Obez kraniyofarenjiyoma (n: 15)</b>	<b>Obez olmayan kraniyofarenjiyoma (n: 16)</b>	<b>Ekzojen obez (n: 27)</b>	<b>Sağlıklı kontrol (n: 25)</b>	<b>p*</b>
<b>Leptin (ng/ml) ortanca (min-maks)</b>	25,40 (10,26-36,52)	11,94 (0,22-24,96)	24,71 (8,23-46,0)	5,2 (0,08-17,9)	<0,01
<b><math>\alpha</math>-MSH (ng/ml) ortanca (min-maks)</b>	1,22 (0,77-3,00)	1,09 (0,52-2,04)	0,91 (0,30-1,53)	0,96 (0,26-1,56)	<0,01
<b>BDNF (ng/ml) ortanca (min-maks)</b>	18,44 (6,89-28,28)	15,08 (4,46-30,97)	19,00 (11,39-41,25)	15,11 (9,34-30,71)	<0,01

İkili grup karşılaştırmalarına baktığımızda (Şekil 4.1); ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubu serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında obez grupta leptin yüksek bulundu ( $p<0,01$ ). Obez kraniyofarenjiyoma hastalarında serum leptin düzeyi obez olmayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,01$ ). Ekzojen obez ve obez kraniyofarenjiyoma grubu karşılaştırıldığında leptin düzeyleri açısından farklılık olmadığı görüldü ( $p=0,66$ ). Obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastalarının serum leptin düzeyi sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulundu ancak bu yüksekliğin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,06$ ).

Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubu serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında obez grupta BDNF yüksek bulundu ( $p<0,01$ ). Obez kraniyofarenjiyoma hastalarında serum BDNF düzeyi obez olmayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,04$ ). Ekzojen obez ve obez kraniyofarenjiyoma grubu karşılaştırıldığında BDNF düzeyleri açısından farklılık olmadığı görüldü ( $p=0,57$ ). Obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastalarının serum BDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile benzerdi.

Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol serum  $\alpha$ -MSH düzeyleri arasında farklılık görülmedi ( $p=0,79$ ). Tüm kraniyofarenjiyoma hastalarında ( $n:31$ ) serum  $\alpha$ -MSH düzeyi ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p<0,01$ ). Obez kraniyofarenjiyoma hastaları serum  $\alpha$ -MSH düzeyi yüksekliği sağlıklı kontrol ve ekzojen obez grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). Obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastalarında ise bu yükseklik istatistiksel anlamlı saptanmadı (obez olmayan kraniyofarenjiyoma-ekzojen obez  $p=0,11$ ; obez olmayan kraniyofarenjiyoma-sağlıklı kontrol  $p=0,075$ ). Obez kraniyofarenjiyoma grubunda obez olmayana göre serum  $\alpha$ -MSH düzeyi daha yüksek olma eğiliminde görüldü ancak istatistiksel anlamlı saptanmadı ( $p=0,23$ ).



**Şekil 4.1.** Obez kraniyofarenjiyoma, obez olmayan kraniyofarenjiyoma, ekzojen obez, sağlıklı kontrol gruplarının serum BDNF, a-MSH, leptin düzeylerinin karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hipotalamik obezite etiolojisinde rol oynayabilecek parametreleri belirlemek üzere leptin/melanokortin/BDNF yolağında görevli peptidlerden serum leptin,  $\alpha$ -MSH, BDNF düzeyleri çocukluk çağının en sık organik hipotalamik obezite nedeni olan kraniyofarenjiyoma hastalarında ölçüldü. Bu hastaların serum düzeylerindeki değişikliklerin hipotalamik hasara bağlı olup olmadığını ve hipotalamik obezite patofizyolojisindeki yerini anlamak için veriler yaş, VKİ, cinsiyet yönünden benzer ekzojen obez ve sağlıklı çocuk/ergen kontrol grupları verileri ile karşılaştırıldı.

Literatür ile uyumlu olarak ekzojen obez ile sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği popülasyonda VKİ SDS'i ve serum leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (102, 103). Obez kraniyofarenjiyoma ve ekzojen obez gruplarında leptin düzeyi benzer ancak VKİ düşük sağlıklı kontrol ve obez olmayan kraniyofarenjiyoma gruplarına göre yüksek bulundu. Bu veriler ile hipotalamik hasarın serum leptin düzeyini etkilemediği, leptinin VKİ SDS'i ile değiştiği sonucuna varıldı. Obezite geliştirmemiş kraniyofarenjiyoma hastalarının serum leptin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olma eğilimi ise iki grubun VKİ SDS'leri arasındaki farka bağlandı. Leptin yüksekliğinin hipotalamik obezite patofizyolojisindeki yeriyle ilgili farklı sonuç gösteren çalışmalar mevcuttur. 1995 yılında yapılmış bir hayvan çalışmasında hipotalamik hasarlı farelerin yağ dokusunda leptin sentezinin arttığı gösterilmiştir (104). İnsan çalışmalarında da benzer sonuçlar saptanmıştır. 1998 yılında VKİ farklılık gösteren 14 kraniyofarenjiyoma tanılı (7-21 yaş) ve 53 normal (7-23 yaş) çocuk ve ergenin karşılaştırıldığı bir çalışmada normal birey verilerinden çizilen VKİ/leptin eğrisine göre kraniyofarenjiyoma hastalarının leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve hipotalamik hasarın leptinin santral geri bildirimini bozduğu ve kilo alımının gerçekleştiği öne sürülmüştür (2). Bu çalışmada, obez kraniyofarenjiyomaların serum leptin düzeyleri çalışmaya alınan normal çocukların verileri ile çizilen regresyon eğrisine göre incelendiği ve bu incelemede farklı yaştaki çocuk hastaların direkt VKİ değerlerinin kullanıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer olarak hem çocuk hem erişkin hastaların dahil edildiği 1996 yılındaki bir

çalışmada sağlıklı ve ekzojen obez kontrollerin VKİ/leptin değerleri ile çizilmiş eğriye göre kraniyofarenjiyoma tanısı ile ameliyat olmuş 7 hastanın serum leptin düzeylerinin beklenenin yaklaşık iki standart deviasyon üzerinde olduğu saptanmıştır (105). Bunun yanında 2004 yılında çocukluk çağı kraniyofarenjiyoma hastalarının metabolik parametrelerini inceleyen bir çalışmada, 9 kraniyofarenjiyoma hastası ile yaş, cinsiyet, VKİ, puberte evresi açısından eş 9 sağlıklı kontrollerin serum leptin düzeyleri karşılaştırılmış ve fark saptanmamıştır (86). Erişkinlerde yapılan diğer bir çalışmada yine VKİ eş kontrollerine göre hipofiz bezi tümörü saptanan 14 hastanın serum leptin düzeyi karşılaştırılmış ve çalışmamıza benzer şekilde fark bulunmamıştır (106). Çocukluk yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada da kraniyofarenjiyoma hastaların hipotalamik tutulumunun; tedavi sonrası kilo alımında en önemli faktör ve metabolik olarak insulin rezistansının belirleyicisi olduğu; plazma leptin düzeyinin ise VKİ SDS'i ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (107). Bu çalışmalar ve kendi çalışmamız ışığında obezite patofizyolojisindeki rolü göz ardı edilemeyecek bu molekülün hipotalamik obezite gelişiminden primer sorumlu molekül olmadığı, vücut kitlesine ikincil olarak arttığı düşünülebilir.

Leptin anoreksijenik bir moleküldür ve bu etkisini anoreksijenik olduğu bilinen hipotalamik BDNF sentezini arttırarak sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4). Bu görüş *db/db* fare (fonskiyonel leptin reseptörü olmayan) veya diyet ile indüklenmiş obezitesi olan (leptin direnci gelişmiş) fare modelinde hipotalamik BDNF ekspresyonunun azaldığı ve tekrarlayan subkütan BDNF verilmesinin anti-obezite etki gösterdiği saptanması ile yaygınlaşmıştır (108). Bizim çalışmamızda ekzojen obez ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan popülasyonda serum BDNF düzeyi leptin ve VKİ SDS'i ile korele bulunmuştur. Kraniyofarenjiyomalı obez ve ekzojen obez gruplarında serum BDNF düzeyleri birbiri ile benzer ancak VKİ SDS'i düşük olan sağlıklı kontrol ve obez olmayan kraniyofarenjiyoma hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu. Bu veriler, hipotalamik hasarın serum BDNF düzeyini etkilemediğini, BDNF'nin leptin ve yağ dokusu göstergesi olarak kabul edilen VKİ ile korele olduğunu düşündürdü. Literatürde kraniyofarenjiyoma hastalarında periferik BDNF düzeyi ile ilgili herhangi bir veriye rastlanmadı. Literatürdeki verilere baktığımızda; yeme bozukluğu olan kadınlarda yapılmış bir çalışmada anoreksia nervosa ve bulimia nervosa tanılı hastalarda serum BDNF düzeyi normal kilolu kontrollere göre düşük saptanmış ve

bizim çalışmamıza benzer olarak serum BDNF düzeyi VKİ ile korele bulunmuştur (109). Başka bir çalışmada yine serum BDNF düzeyi normal kilolularda obezlere göre daha düşük bulunmuştur (110). 2012 yılında Roth L. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 24 normal kilolu, 66 obez çocuk kesitsel olarak karşılaştırılmış, serum BDNF düzeyi ile VKİ SDS ve leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada serum BDNF düzeyinin akut olarak beslenme ve kan şekeri değişikliğinden etkilenmediği gösterilmiş, ek olarak 30 obez hasta bir yıl yaşam tarzı değişikliği ile izlenmiş ve serum BDNF düzeyinde düşme ile serum leptin düzeyi düşmesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (111). Bu çalışmaların aksine VKİ ve yağ dokusu ile periferik plazma BDNF düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği çalışmalar da mevcuttur (112, 113). Bu çalışmaların sonucunu değerlendirirken aşırı obezitesi olan bireylerde leptin reseptör direncinden dolayı leptinin santral BDNF üretimini artırıcı etkisini gösterememiş olabileceği ve literatürdeki çoğu çalışmada trombosit sayılarının dikkate alınmadığı ve BDNF'nin trombositlerde depolandığı akılda tutulmalıdır (114).

Çalışmamızda, serum  $\alpha$ -MSH düzeyi ile VKİ SDS'i arasında korelasyon saptanmadı. Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubunda  $\alpha$ -MSH düzeyi benzerken; kraniyofarenjiyoma hastalarında anlamlı yüksek bulundu. Ek olarak obez kraniyofarenjiyoma grubu  $\alpha$ -MSH düzeyi obez olmayan gruba göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü; ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmaması olgu sayısındaki kısıtlılığa bağlı olabileceği düşünüldü. Bu veriler hipotalamik hasarın  $\alpha$ -MSH düzeyinde değişikliğe neden olduğunu gösterdi. Uzun yıllardır anoreksijenik etkisi bilinen  $\alpha$ -MSH'nin beslenme durumu ile vücut yağ oranını nasıl algıladığı ve hangi mediyatörler ile anoreksijenik etkisini gösterdiği tam olarak aydınlatılamamıştır. 1990'lı yıllarda hayvan deneylerinde arkuat çekirte anoreksijenik POMC/CART ve oroksijenik NPY/AgRP yolaklarının yoğun olarak leptin reseptörü eksprese ettiği gösterildi. Daha sonra leptin etkisi olmayan ob/ob ve db/db farelerde POMC mRNA ekspresyonunun azaldığı, AgRP ekspresyonunun arttığı saptandı. Bu fare modellerinde santral leptin verilmesi ile normale dönüşün gösterilmesi anoreksijenik POMC/CART ve oroksijenik NPY/AgRP nöronlarının leptin yolağı üzerinde santral birincil nöron grubu olabileceği düşüncesini güçlendirdi (32, 115). Bunun doğruluğunu test etmek için yapılan çalışmalarda bu nöron gruplarına spesifik leptin reseptörü delesyonu olan farelerde db/db farelere benzer morbid obezite beklenirken

bunun aksine kilo alımlarında çok az bir artış olduğu görüldü. Bu sonuç leptinin ilk etkisinin POMC ve AgRP nöronları üzerinden olmayabileceği fikrini doğurdu (116). Daha sonra bu fare modellerinde arkuat çekirdek dışında farklı beyin bölgelerine yapılan leptin enjeksiyonunun da anoreksijenik etki göstermesi leptinin ilk etkisini yaygın yerleşim gösteren bir nöron grubu üzerinden sağlayabileceğini akla getirdi (117, 118). 2000'li yıllarda elektrofizyolojik çalışmalar ile POMC nöronları üzerinde GABA nörotransmitterleri ile sağlanan bir inhibisyon olduğu ve leptinin GABAerjik nöronlarının inhibitör akımlarını azalttığı, bu şekilde POMC nöronları üzerindeki inhibisyonu engellediği gösterildi. POMC üzerindeki inhibisyonun leptin aracılığı ile kalkması ile  $\alpha$ -MSH üretiminin arttığı ve anoreksijenik etkisini bu şekilde sağladığı gösterildi. Tamamı arkuat nükleusta yer alan AgRP/NPY nöronlarından AgRP ile beraber GABA ekspresyonu da olmaktadır. Bu nöron grubunda leptin reseptörünün yoğun olması ve POMC nöron grubu ile sinaps yapması nedeniyle POMC nöronları üzerindeki inhibisyonun leptin-AgRP nöronu etkileşimi ile kalktığı ve anoreksijenik etkisini bu şekilde gösterdiği düşünülmeye başlandı (116). AgRP nöronu spesifik leptin reseptörü yokluğunda ise db/db farelerdekinden az kilo alımının gerçekleşmesi ve beyin farklı bölgelerine leptin enjeksiyonunun da anti-obezite etki göstermesi POMC üzerindeki GABAerjik tonu azaltmada tek başına leptin-AgRP/GABA nöron yolağının etkili olmadığını göstergesi olarak kabul edilebilir (116). Ancak yine hayvan çalışmalarında neonatal dönemde AgRP nöronlarının yokluğu ile erişkin dönemde harabiyeti sonucunun birbirinden farklı olduğu ve neonatal dönemdeki AgRP yokluğuna konpensatuar yolakların gelişmiş olabileceğini düşündürür çalışmalar mevcuttur (119). Bizim çalışmamızda kraniyofarenjiyomalı hastalarda  $\alpha$ -MSH düzeyinin yüksek saptanması POMC nöronları üzerindeki inhibisyonun hipotalamik hasar nedeniyle ortadan kalkmış olmasına bağlanabilir.

Literatürde MC4R'nün sürekli  $\alpha$ -MSH ile uyarılmasının desensitizasyona ve sinyal iletiminde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (120). Çalışmamızda kraniyofranjiyoma hastalarında rastladığımız  $\alpha$ -MSH yüksekliği nedeni ile reseptör desensitizasyonu ve sinyal iletiminde bozulma olabileceği düşünülebilir. Literatürde periferik dolaşımdaki  $\alpha$ -MSH düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Erişkinlerde yapılmış iki çalışmada obezlerde plazma  $\alpha$ -MSH düzeyinin normal kilolulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. 40 yaşlarında 11 normal vücut



ağırlığı olan erkek ve 18 obez hastanın dahil edildiği bir çalışmada obez bireylerde periferik  $\alpha$ -MSH düzeyi daha yüksek bulunmuş ve plazma  $\alpha$ -MSH düzeyi ile leptin, VKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (121). 15 obez ve 15 normal vücut ağırlığı olan erkek ile yapılmış diğer bir çalışmada da obez bireylerde  $\alpha$ -MSH düzeyi yüksek saptanmış ve VKİ ile aralarında pozitif korelasyon gösterilmiştir; ancak serum leptin düzeyi ile korelasyon saptanmamıştır (122). Diğer yandan erişkinler ile yapılmış bir çalışmaya 40 yaşlarında 16 obez ve 14 normal vücut ağırlığı olan kadın hasta alınmış, plazma  $\alpha$ -MSH ve NPY düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Ek olarak bizim çalışmamıza benzer olarak leptin ve  $\alpha$ -MSH arasında herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır (123). Diğer bir çalışmada sağlıklı ve ekzojen obezitesi olan 18-60 yaş arası 60 birey incelenmiş, cinsiyet ve obezite belirteçleri ile plazma  $\alpha$ -MSH düzeyi arasında ilgi saptanmamıştır (124). 2005 yılında yapılmış başka bir çalışmada 108 sağlıklı ve ekzojen obez 16-19,4 yaşları arası birey incelenmiş ve  $\alpha$ -MSH düzeyi ile vücut kompozisyonu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (125). Literatürde çocuk yaşta periferik  $\alpha$ -MSH düzeyini inceleyen iki çalışma mevcuttur. 2010 yılında Roth ve ark. yaptığı çalışmada 52 ekzojen obez (ortalama yaş 11), 27 normal kilolu (ortalama yaş 10), 7 MC4R mutasyonlu (ortalama yaş 12) ve 22 kraniyofarenjiyoma tanılı obez (ortalama yaş 17) çocuğun plazma  $\alpha$ -MSH düzeyi incelenmiştir. Obez ve sağlıklı kontrol grubu arasında  $\alpha$ -MSH düzeyi açısından fark saptanmazken MC4R mutasyonu olanlarda istatistiksel anlamlı yüksek, kraniyofarenjiyoma hastalarında ise düşük saptanmıştır. Leptin, diğer obezite belirteçleri, yaş ile  $\alpha$ -MSH düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (91). Literatürde insanlarda yapılmış değişik çalışmalarda serum  $\alpha$ -MSH düzeyi ile ilgili farklı sonuçlar olması ve  $\alpha$ -MSH'nin LH pulsatesi üzerinde etkili olduğu fikri  $\alpha$ -MSH'nin da pulsatil salınımının kendi reseptörü üzerinden sinyal iletimini sağladığı akla gelebilir. Literatürde bunu değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı (126).

$\alpha$ -MSH ve MC4R'ün leptin/BDNF yolağının ara elemanı olarak görev yaptığını düşündürür çalışmalar mevcuttur (127). Sıçan astrositlerinde MC4R aktivasyonunun BDNF ekspresyonunu arttırdığı (128) ve MC4R geni homozigot yokluğunda farelerde hiperfaji, obezite ve hipotalamik BDNF ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (4). Hayvan çalışmalarından elde edilen verilerde MC4R'ünün BDNF ekspresyonunda önemli bir regülatör olduğunu düşündürür sonuçlar olsa da

2015 yılında MC4R fonksiyon kazandırıcı ve fonksiyon kaybına neden olan mutasyonu olan insanlarda yapılmış bir çalışmada MC4R aktivitesinin serum BDNF üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (129). Bizim çalışmamızda da MC4R agonisti olan  $\alpha$ -MSH ile BDNF serum düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda santral sinir sistemindeki iştah merkezleri üzerinden etki gösterdiği bilinen bu moleküllerin periferik kan düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuçlar değerlendirilirken bu moleküllerin periferik düzeylerinin santral etkilerini tam olarak yansıtmadığının hala tartışmalı olduğu akılda tutulmalıdır. Literatürde kan beyin bariyerinin  $\alpha$ -MSH ve BDNF'ye geçirgen olduğu gösterir çalışmalar mevcuttur (130, 131), ancak bu proteinlerin santral sinir sistemi dışında periferik çeşitli dokulardan da sentezi ve farklı görevleri gösterilmiştir (132, 133). Literatürdeki bu bilgilerin çoğunun hayvan çalışmalarından elde edilmiş olması da insanlarda bu fizyolojinin farklılaşmış olabileceğini düşündürülebilir. Bu peptidlerin insanlardaki normal kan düzeyleri ve etkilendikleri faktörler de net değildir. Periferik kan BDNF düzeyi çevresel faktörlerden etkilenebilir; trombosit aktivasyonu, vücudun fizyopatolojik durumu, sigara serum BDNF düzeyini etkileyebilecek faktörlerden bazılarıdır (134).

Kesitsel kontrollü çalışmamızda leptin ve BDNF düzeyinin VKİ ile korele olarak artış gösterdiği, hipotalamik hasarın bu peptidlerin düzeyine etkisi olmadığı,  $\alpha$ -MSH düzeyinin ise hipotalamik hasarı olduğu bilinen kraniyofarenjiyoma hastalarında yüksek olduğu görüldü. Obez kraniyofarenjiyoma hastalarında bu yükseklik bir miktar daha fazla olma eğiliminde olsa da istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Bu durumun olgu sayısındaki azlığa bağlı olabileceği düşünüldü.  $\alpha$ -MSH düzeyinde saptanan yüksekliğin hipotalamik hasar nedeniyle POMC nöronları üzerindeki inhibisyonun kalkmasına bağlanabileceği düşünüldü. Artmış POMC ekspresyonu ve  $\alpha$ -MSH üretiminin anoreksijenik etki göstermesi beklenirken çalışmamızda obez kraniyofarenjiyoma grubunda daha yüksek olma eğiliminde bulundu. Bu durum POMC üzerindeki disinhibisyon nedeniyle sürekli yüksek düzeylerde ekspresyonu olan  $\alpha$ -MSH'ın MC4R'ünde desensitizasyona neden olarak anoreksijenik etkisini gösteremediği ve hipotalamik obezite patofizyolojisinde önemli bir peptid olduğunu düşündürdü.

Literatürde serum BDNF düzeyini kraniyofarenjiyoma hastalarında inceleyen bir çalışma henüz yok, bu açıdan çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır. Literatürde insan periferik kanında  $\alpha$ -MSH düzeyini ve leptin ile ilişkisini irdeleyen çalışma sayısının da az olması ve henüz net bir sonuca varılamamış olması nedeni ile çalışmamız literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; 1) kesitsel bir çalışma olması, 2) vücut yağ oranının kendisini ölçmeyip iyi bir göstergesi olan VKİ'ni kullanmamız, 3) ekzojen obezite tanısı olan hastaların genetik varyasyonları ile ilgili bir incelememizin olmaması, 4) trombosit aktivasyon durumu ve sayıları hakkında veri toplamayıp, 5) alınan örneklerin saklama sürelerinin birbirinden farklılığı 6) morbid obezitesi olan obez kraniyofarenjiyoma sayısının azlığı olarak sayılabilir. Hipotalamik obezite ve enerji dengesi patogenezi açıklamaya yönelik daha kapsamlı ve geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca çalışmamızda kraniyofarenjiyoma hastalarında saptanan  $\alpha$ -MSH yüksekliğinin diğer hipotalamik obezite modellerinde de incelenmesi ile hipotalamik obezite tanısı için bir belirteç olup olmayacağı belirlenebilecektir. Bu çalışmalar daha sonra kontrolü çok zor olan hipotalamik obezite tedavisine yön vermek açısından da yararlı olacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Cinsiyete göre serum leptin, BDNF ve  $\alpha$ -MSH düzeyleri arasında farklılık görülmedi.
2. Kraniofarengiyoma hastaları, ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum leptin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ), en yüksek ekzojen obez sonra kraniofarengiyoma en düşük ise sağlıklı kontrol grubunda bulundu.
3. Ekzojen obez çocuk/ergenlerde serum BDNF düzeyi kraniofarengiyoma hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırası ile  $p= 0,029$ ;  $p<0,01$ )
4. Kraniofarengiyoma hastalarında  $\alpha$ -MSH düzeyi diğer iki gruba göre yüksek bulundu ( $p<0,01$ ).
5. Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum  $\alpha$ -MSH düzeyi açısından fark saptanmadı.
6. Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çocuk/ergenlerde VKİ ve serum leptin düzeyi arasında önemli derecede anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,81$ ;  $p<0,01$ ).
7. Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çocuk/ergenlerde VKİ ve serum BDNF düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,36$ ;  $p<0,01$ ).
8. Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çocuk/ergenlerde serum leptin düzeyi ve serum BDNF düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. ( $r=0,335$ ;  $p=0,01$ ).
9. Ekzojen obez ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çocuk/ergenlerde serum  $\alpha$ -MSH düzeyi ile VKİ arasında korelasyon yoktu.
10. Obez kraniofarengiyoma hastalarında serum  $\alpha$ -MSH düzeyinin obez olmayan kraniofarengiyoma hastalarına göre daha yüksek olma

eğiliminde olduğu görülmekle birlikte iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

11. Bu sonuçlar; hipotalamik hasardan bağımsız olarak serum leptin ve BDNF düzeyinin VKİ SDS'i ve birbirleri ile korele olduğunu, hipotalamik hasarın serum  $\alpha$ -MSH düzeyinde yüksekliğe neden olabileceğini, sürekli yüksekliğinde MC4R üzerinde sinyal iletimini bozarak obezite gelişiminde katkı sağlayacağını düşündürebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lapchak PA, Hefti F. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. *Neuroreport*. 1992;3(5):405-8.
2. Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schroter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *European journal of endocrinology*. 1998;138(1):89-91.
3. Lustig RH. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Frontiers in endocrinology*. 2011;2:60.
4. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature neuroscience*. 2003;6(7):736-42.
5. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *The New England journal of medicine*. 2008;359(9):918-27.
6. Komori T, Morikawa Y, Nanjo K, Senba E. Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience*. 2006;139(3):1107-15.
7. Rosas-Vargas H, Martinez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Archives of medical research*. 2011;42(6):482-94.
8. Muller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Korenke E, Warmuth-Metz M, Kolb R, et al. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma -- results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. *Klinische Padiatrie*. 2004;216(6):343-8.
9. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health 2018 [Available from: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood\\_what/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/)].

10. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Heymsfield SB, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(12):1596-609.
11. Chipionkar S, Kajale N, Ekbote V, Mandlik R, Parthasarathy L, Borade A, et al. Reference Centile Curves for Body Fat Percentage, Fat-free Mass, Muscle Mass and Bone Mass Measured by Bioelectrical Impedance in Asian Indian Children and Adolescents. *Indian pediatrics*. 2017;54(12):1005-11.
12. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):598-602.
13. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S193-228.
14. Freedman DS, Sherry B. The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children. *Pediatrics*. 2009;124 Suppl 1:S23-34.
15. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
16. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(3):1871-87.
17. Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;70(6):1090-5.
18. Freedman DS, Berenson GS. Tracking of BMI z Scores for Severe Obesity. *Pediatrics*. 2017;140(3).

19. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164-92.
20. Hurt L, Pinto CD, Watson J, Grant M, Gielner J. Diagnosis and screening for obesity-related conditions among children and teens receiving Medicaid--Maryland, 2005-2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2014;63(14):305-8.
21. World Health Organization. Obesity and Overweight 2018 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>].
22. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9945):766-81.
23. Economic Co-operation and Development Organization. Obesity Update 2017 [Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>].
24. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10113):2627-42.
25. Gluckman P, Nishtar S, Armstrong T. Ending childhood obesity: a multidimensional challenge. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9973):1048-50.
26. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması. 2017.
27. Bakanlığı TCS. Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. 2014.
28. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu 2011.



29. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. TÜRKİYE ÇOCUKLUK ÇAĞI (İLKOKUL 2. SINIF ÖĞRENCİLERDE) ŞİŞMANLIK ARAŞTIRMASI COSI-TUR 20162017.
30. Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *The Anatomical Record*. 1940;78(2):149-72.
31. Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron*. 1998;21(6):1375-85.
32. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes*. 1997;46(12):2119-23.
33. Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalra PS. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(23):10931-5.
34. Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. Overexpression of *Agtr* leads to obesity in transgenic mice. *Nature genetics*. 1997;17(3):273-4.
35. Poggioli R, Vergoni AV, Bertolini A. ACTH-(1-24) and alpha-MSH antagonize feeding behavior stimulated by kappa opiate agonists. *Peptides*. 1986;7(5):843-8.
36. Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nature medicine*. 1999;5(9):1066-70.
37. Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *The Journal of endocrinology*. 2014;220(2):T25-46.
38. Kannan H, Hayashida Y, Yamashita H. Increase in sympathetic outflow by paraventricular nucleus stimulation in awake rats. *The American journal of physiology*. 1989;256(6 Pt 2):R1325-30.

39. Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiology & behavior*. 1981;27(6):1031-40.
40. Cason AM, Smith RJ, Tahsili-Fahadan P, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G. Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: implications for obesity. *Physiology & behavior*. 2010;100(5):419-28.
41. Milam KM, Stern JS, Storlien LH, Keesey RE. Effect of lateral hypothalamic lesions on regulation of body weight and adiposity in rats. *The American journal of physiology*. 1980;239(3):R337-43.
42. Lyons WE, Mamounas LA, Ricourte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(26):15239-44.
43. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nature neuroscience*. 2004;7(11):1187-9.
44. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007;90(3):397-406.
45. Rios M. BDNF and the central control of feeding: accidental bystander or essential player? *Trends in neurosciences*. 2013;36(2):83-90.
46. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553-61.
47. Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu M, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, et al. Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein expression and purification*. 1995;6(4):465-71.
48. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *The EMBO journal*. 2000;19(6):1290-300.

49. Shimizu N, Oomura Y, Plata-Salaman CR, Morimoto M. Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain research*. 1987;416(1):153-6.
50. Nonomura T, Tsuchida A, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M, Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy expenditure through the central nervous system in obese diabetic mice. *International journal of experimental diabetes research*. 2001;2(3):201-9.
51. Shinawi M, Sahoo T, Maranda B, Skinner SA, Skinner C, Chinault C, et al. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155a(6):1272-80.
52. Bagdade JD, Bierman EL, Porte D, Jr. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1967;46(10):1549-57.
53. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes rendus biologiques*. 2017;340(2):87-108.
54. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(13):4679-84.
55. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194-8.
56. Andrews ZB. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides*. 2011;32(11):2248-55.
57. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(12):5992.

58. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650-4.
59. Hayes MR, Skibicka KP, Grill HJ. Caudal brainstem processing is sufficient for behavioral, sympathetic, and parasympathetic responses driven by peripheral and hindbrain glucagon-like-peptide-1 receptor stimulation. *Endocrinology*. 2008;149(8):4059-68.
60. Perusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(5 Suppl):1285s-90s.
61. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(4):322.e1-8.
62. Aggarwal B, Jain V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. *Indian journal of pediatrics*. 2017.
63. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012;488(7413):621-6.
64. Warner M, Wesselink A, Harley KG, Bradman A, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort. *American journal of epidemiology*. 2014;179(11):1312-22.
65. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *Jama*. 2012;308(11):1113-21.
66. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatric annals*. 2014;43(9):e218-24.
67. Waalen J. The genetics of human obesity. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. 2014;164(4):293-301.

68. Koves IH, Roth C. Genetic and Syndromic Causes of Obesity and its Management. *Indian journal of pediatrics*. 2017.
69. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(6):618-22, 22.e1-5.
70. Hochberg I, Hochberg Z. Hypothalamic obesity. *Endocrine development*. 2010;17:185-96.
71. Harz KJ, Muller HL, Waldeck E, Pudiel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5227-31.
72. Coutant R, Maurey H, Rouleau S, Mathieu E, Mercier P, Limal JM, et al. Defect in epinephrine production in children with craniopharyngioma: functional or organic origin? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(12):5969-75.
73. Hustvedt BE, Lovo A. Correlation between hyperinsulinemia and hyperphagia in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Acta physiologica Scandinavica*. 1972;84(1):29-33.
74. Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2015;28(5-6):503-13.
75. Muller HL. Craniopharyngioma. *Endocrine reviews*. 2014;35(3):513-43.
76. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *Journal of neurosurgery*. 1998;89(4):547-51.
77. Daubenbuchel AM, Muller HL. Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients. *Journal of clinical medicine*. 2015;4(3):389-413.
78. Warmuth-Metz M, Gnekow AK, Muller H, Solymosi L. Differential diagnosis of suprasellar tumors in children. *Klinische Padiatrie*. 2004;216(6):323-30.

79. Muller HL. Risk-adapted treatment and follow-up management in childhood-onset craniopharyngioma. *Expert review of neurotherapeutics*. 2016;16(5):535-48.
80. Gonc EN, Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Endocrinological outcome of different treatment options in children with craniopharyngioma: a retrospective analysis of 66 cases. *Pediatric neurosurgery*. 2004;40(3):112-9.
81. Elliott RE, Wisoff JH. Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2010;6(5):403-16.
82. Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2015;28(1-2):19-26.
83. Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Hormone research*. 2008;69(4):193-202.
84. Muller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma--German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klinische Padiatrie*. 2001;213(4):244-9.
85. Roth CL, Eslamy H, Werny D, Elfers C, Shaffer ML, Pihoker C, et al. Semiquantitative analysis of hypothalamic damage on MRI predicts risk for hypothalamic obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(6):1226-33.
86. Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(1):81-6.
87. Daousi C, Dunn AJ, Foy PM, MacFarlane IA, Pinkney JH. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. *The American journal of medicine*. 2005;118(1):45-50.
88. Muller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *European journal of endocrinology*. 2011;165(1):17-24.

89. Muller HL, Handwerker G, Wollny B, Faldum A, Sorensen N. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(8):3993-6.
90. Muller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emsler A, Kolb R, et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer causes & control: CCC*. 2006;17(4):583-9.
91. Roth CL, Enriori PJ, Gebhardt U, Hinney A, Muller HL, Hebebrand J, et al. Changes of peripheral alpha-melanocyte-stimulating hormone in childhood obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2010;59(2):186-94.
92. Roth CL, Gebhardt U, Muller HL. Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(1):36-42.
93. Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Waldeck E, Springer S, Muller HL. [Childhood craniopharyngioma with hypothalamic obesity - no long-term weight reduction due to rehabilitation programs]. *Klinische Padiatrie*. 2014;226(6-7):344-50.
94. Mason PW, Krawiecki N, Meacham LR. The use of dextroamphetamine to treat obesity and hyperphagia in children treated for craniopharyngioma. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2002;156(9):887-92.
95. Elfers CT, Roth CL. Effects of methylphenidate on weight gain and food intake in hypothalamic obesity. *Frontiers in endocrinology*. 2011;2:78.
96. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(6):2586-92.
97. Hamilton JK, Conwell LS, Syme C, Ahmet A, Jeffery A, Daneman D. Hypothalamic Obesity following Craniopharyngioma Surgery: Results of a Pilot

- Trial of Combined Diazoxide and Metformin Therapy. *International journal of pediatric endocrinology*. 2011;2011:417949.
98. Simmons JH, Shoemaker AH, Roth CL. Treatment with glucagon-like Peptide-1 agonist exendin-4 in a patient with hypothalamic obesity secondary to intracranial tumor. *Hormone research in paediatrics*. 2012;78(1):54-8.
  99. Hsu EA, Miller JL, Perez FA, Roth CL. Oxytocin and Naltrexone Successfully Treat Hypothalamic Obesity in a Boy Post-Craniopharyngioma Resection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(2):370-5.
  100. Inge TH, Pfluger P, Zeller M, Rose SR, Burget L, Sundararajan S, et al. Gastric bypass surgery for treatment of hypothalamic obesity after craniopharyngioma therapy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(8):606-9.
  101. Muller HL. Craniopharyngioma: long-term consequences of a chronic disease. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(11):1241-4.
  102. Trayhurn P, Thomas ME, Duncan JS, Rayner DV. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS letters*. 1995;368(3):488-90.
  103. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(13):7001-5.
  104. Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(15):6957-60.
  105. Brabant G, Horn R, Mayr B, von zur Muhlen A, Honegger J, Buchfelder M. Serum leptin levels following hypothalamic surgery. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1996;28(12):728-31.



106. Malik IA, English PJ, Ghatei MA, Bloom SR, MacFarlane IA, Wilding JP. The relationship of ghrelin to biochemical and anthropometric markers of adult growth hormone deficiency. *Clinical endocrinology*. 2004;60(1):137-41.
107. Trivin C, Busiah K, Mahlaoui N, Recasens C, Souberbielle JC, Zerah M, et al. Childhood craniopharyngioma: greater hypothalamic involvement before surgery is associated with higher homeostasis model insulin resistance index. *BMC pediatrics*. 2009;9:24.
108. Nakagawa T, Ogawa Y, Ebihara K, Yamanaka M, Tsuchida A, Taiji M, et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent models of leptin resistance. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003;27(5):557-65.
109. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biological psychiatry*. 2003;54(4):485-90.
110. Han JC, Muehlbauer MJ, Cui HN, Newgard CB, Haqq AM. Lower brain-derived neurotrophic factor in patients with prader-willi syndrome compared to obese and lean control subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3532-6.
111. Roth CL, Elfers C, Gebhardt U, Muller HL, Reinehr T. Brain-derived neurotrophic factor and its relation to leptin in obese children before and after weight loss. *Metabolism: clinical and experimental*. 2013;62(2):226-34.
112. Corripio R, Gonzalez-Clemente JM, Jacobo PS, Silvia N, Lluís G, Joan V, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: results from a 2-year lifestyle intervention programme. *Clinical endocrinology*. 2012;77(5):715-20.
113. El-Gharbawy AH, Adler-Wailes DC, Mirch MC, Theim KR, Ranzenhofer L, Tanofsky-Kraff M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in lean and overweight children and adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(9):3548-52.

114. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(4):728-34.
115. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes*. 1998;47(2):294-7.
116. Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua S, Jr., Lowell BB. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron*. 2011;71(1):142-54.
117. Myers MG, Jr., Munzberg H, Leininger GM, Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC. *Cell metabolism*. 2009;9(2):117-23.
118. Leininger GM, Myers MG, Jr. LRb signals act within a distributed network of leptin-responsive neurones to mediate leptin action. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2008;192(1):49-59.
119. Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science (New York, NY)*. 2005;310(5748):683-5.
120. Shinyama H, Masuzaki H, Fang H, Flier JS. Regulation of melanocortin-4 receptor signaling: agonist-mediated desensitization and internalization. *Endocrinology*. 2003;144(4):1301-14.
121. Hoggard N, Johnstone AM, Faber P, Gibney ER, Elia M, Lobley G, et al. Plasma concentrations of alpha-MSH, AgRP and leptin in lean and obese men and their relationship to differing states of energy balance perturbation. *Clinical endocrinology*. 2004;61(1):31-9.
122. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Tsuchihashi K, et al. Elevated plasma levels of alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) are correlated with insulin resistance in obese men. *International journal*

- of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 2000;24(10):1260-4.
123. Nam SY, Kratzsch J, Kim KW, Kim KR, Lim SK, Marcus C. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4849-53.
  124. Donahoo WT, Hernandez TL, Costa JL, Jensen DR, Morris AM, Brennan MB, et al. Plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone: sex differences and correlations with obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(1):16-21.
  125. Gavrilu A, Chan JL, Miller LC, Heist K, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Circulating melanin-concentrating hormone, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone levels in relation to body composition: alterations in response to food deprivation and recombinant human leptin administration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(2):1047-54.
  126. Chen X, Huang L, Tan HY, Li H, Wan Y, Cowley M, et al. Deficient melanocortin-4 receptor causes abnormal reproductive neuroendocrine profile in female mice. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2017;153(3):267-76.
  127. Bariohay B, Roux J, Tardivel C, Trouslard J, Jean A, Lebrun B. Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase receptor type B signaling is a downstream effector of the brainstem melanocortin system in food intake control. *Endocrinology*. 2009;150(6):2646-53.
  128. Caruso C, Carniglia L, Durand D, Gonzalez PV, Scimonelli TN, Lasaga M. Melanocortin 4 receptor activation induces brain-derived neurotrophic factor expression in rat astrocytes through cyclic AMP-protein kinase A pathway. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;348(1):47-54.
  129. Hohenadel MG, Thearle MS, Grice BA, Huang H, Dai MH, Tao YX, et al. Brain-derived neurotrophic factor in human subjects with function-altering

- melanocortin-4 receptor variants. *International journal of obesity* (2005). 2014;38(8):1068-74.
130. Wilson JF, Anderson S, Snook G, Llewellyn KD. Quantification of the permeability of the blood-CSF barrier to alpha-MSH in the rat. *Peptides*. 1984;5(4):681-5.
  131. De Rotte AA, Bouman HJ, van Wimersma Greidanus TB. Relationships between alpha-MSH levels in blood and in cerebrospinal fluid. *Brain research bulletin*. 1980;5(4):375-81.
  132. DeBold CR, Nicholson WE, Orth DN. Immunoreactive proopiomelanocortin (POMC) peptides and POMC-like messenger ribonucleic acid are present in many rat nonpituitary tissues. *Endocrinology*. 1988;122(6):2648-57.
  133. de Keyzer Y, Lenne F, Massias JF, Vieau D, Luton JP, Kahn A, et al. Pituitary-like proopiomelanocortin transcripts in human Leydig cell tumors. *The Journal of clinical investigation*. 1990;86(3):871-7.
  134. Sandrini L, Di Minno A, Amadio P, Ieraci A, Tremoli E, Barbieri SS. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(8).