

Meningomiyeloselli hastalarda leptin ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki

Leptin and body mass index correlation in patients with meningomyelocele

Gökay S Tıraş Ü Şimşek E Yaşitlı U Dallar Y

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Meningomiyeloselli hastaların plazma leptin düzeyini ve plazma leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla bu çalışma yapıldı.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya 2008-2009 yılları arasında takip edilen, daha önceden tanı almış 30 meningomiyeloselli hasta ve 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, hidrosefali varlığı, yaş ve cinsiyete göre vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi persantilleri (yüzdeleri) kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda serum leptin düzeyi çalışıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $42,1 \pm 27$ ay iken, kontrol grubunun ortalama yaşı $44,8 \pm 25$ ay idi. Hasta ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksinin >95 olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$). Meningomiyeloselli hastalardan vücut kitle indeksi >95 olanların ortanca leptin düzeyi $0,1$ ng/ml ($0,04-7,8$), vücut kitle indeksi <95 olanların ortanca leptin düzeyi $0,07$ ng/ml ($0,04-7,8$), kontrol grubunun ortanca leptin düzeyi ise $0,04$ ng/ml ($0,04-0,8$) olarak saptandı. Hastalardan vücut kitle indeksi >95 olanların ortanca leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi <95 olanların ortanca leptin düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p=0,055$), hastaların tümünde vücut kitle indeksinden bağımsız olarak leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$). Hidrosefali varlığı ile vücut kitle indeksi persentili arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Meningomiyeloselli hastalar arasında hidrosefali varlığına göre leptin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Meningomiyeloselli hastalarda leptin düzeyinin vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek saptanması, hidrosefali dışındaki anatomik bozukluklar nedeniyle leptinin santral sinir sistemine geçişinde problem olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Meningomiyelosel, vücut kitle indeksi, çocuk, leptin.

Summary

Aim: We aimed to determine the plasma leptin levels and the relationship between plasma leptin level and body mass index in patients with meningomyelocele.

Material and Methods: Between the years 2008-2009, thirty patients who were previously diagnosed with meningomyelocele and 30 healthy control group were enrolled for this study. The gender, age, weight, height, body mass index, presence of hydrocephalus, weight, height, body mass index percentiles according to age and gender were noted. Serum leptin levels were studied in both the patients and control group.

Yazışma Adresi: Songül GÖKAY

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 10.06.2010 Kabul Tarihi: 09.11.2010

Results: The mean age of patients was 42.1± 27 months and control group was 44.8±25 months. There was no significant difference between the patients and the control group in terms of body mass index which was >95% (p=0.052). The median leptin level was 0.1 ng/ml (0.04-7.8) in patients with a body mass index of >95%, 0.07 ng/ml (0.04-7.8) and in patients with body mass index of <95% and 0.04 ng/ml (0.04-0.8) in the control group. While there was no significant difference in leptin levels between the patients with body mass index >95% and <95% (p=0.055), leptin levels were determined significantly higher in all patients with any body mass index than in the control group (p<0.01). There was no relation between the presence of hydrocephalus and body mass index percentile. Leptin levels were not significantly different between the patients with or without hydrocephalus.

Conclusion: Determination of higher leptin levels in meningomyelocele patients with any body mass index shows that anatomical abnormalities other than hydrocephalus may cause disorders in transport of leptin to the central nervous system.

Key Words : Meningomyelocele, body mass index, child, leptin.

Giriş

Nöral tüp defektleri, yenidoğanlarda görülen santral sinir sistemine ait konjenital (doğumsal) anomalilerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1). Yenidoğan dönemi boyunca karşılaşılan en önemli nöral tüp defekti meningomyeloseldir (2).

Meningomyeloselli hastaların küçük yaşlardaki düşük vücut ağırlığı (VA) enerji alım azlığına bağlanırken; ilerleyen yaşlardaki VA artışının nedeni olarak santral sinir sistemi patolojisi, spinal deformiteler, azalmış enerji harcanmasına karşın artmış kalori alımı, yetersiz büyüme hormonu salınımı üzerinde durulmaktadır (3,4).

Yağ dokusundan salgılanan leptin hormonunun esas görevi, hipotalamik bölgede doyma merkezi üzerine etki edip tokluk hissi oluşturmaktır (5). Yapılan çalışmalarda şişmanlık gelişiminde asıl sorunun teorik olarak beklenen leptin eksikliği değil, hipotalamusta leptinin sinyal yollarındaki bozukluklar nedeniyle oluşan santral leptin direnci olabileceği öne sürülmüştür (6).

Meningomyeloselde beyin omurilik sıvısının (BOS) dolanımının bozulması ve hidrosefali gibi kafa içi basınç artışına neden olacak bozuklukların eşlik etmesinin hipotalamus ve hipofiz bezine hasar verebileceği savunulmuştur (7,8). Meningomyeloselli hastalarda farklı yaş dönemlerinde gözlenen vücut kitle indeksi (VKİ) değişikliklerinin leptin konsantrasyonu ile ilişkisi halen bilinmemekte olup, literatürde bu konu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda bu konuya ışık tutabilmek amacıyla, meningomyeloselli hastaların plazma leptin düzeyini ve plazma leptin düzeyi ile VKİ arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerinde 2008-2009 yılları arasında takip edilen, başka sistemik hastalığı olmayan, daha önceden tanı

almış yaşları 4-96 ay arasında değişen 30 meningomyeloselli hasta (18 kız, 12 erkek) alındı. Kontrol grubu olarak, bilinen sistemik hastalığı bulunmayan, büyüme ve gelişme izlenmesi ya da danışma amacı ile sağlam çocuk polikliniğine başvuran, yaşları 4-86 ay arasında değişen, 30 sağlıklı çocuk (17 kız, 13 erkek) alındı. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onam alındı. Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Boy ölçümleri sırt üstü yatarak, olabildiğince gergin pozisyonda, ayaklar çıplak iken başın en yüksek noktası ile ayak tabanı arası uzaklık alınarak yapıldı (3).

Vücut ağırlığı sadece iç çamaşırların kalmasına izin verilerek, ortopedik aletleri de çıkarılarak oturur pozisyonda elektronik tartı (Seca 762; Vogel Hakle, Hamburg, Germany) ile 0,1 kg hata payıyla ölçüldü.

Vücut ağırlığı, boy ve VKİ değerlendirilmesinde Türk çocukları için belirlenmiş olan, yaş ve cinsiyete uygun persentil eğrileri kullanıldı (9,10). Vücut kitle indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı (11).

$VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy (m)}^2$

Benzer ölçümler kontrol grubu için de yapıldı. Ancak 2 yaşın üzerinde olan kontrollerin boy ölçümü vertikal pozisyonda (dik duruş) çıplak ayak ile ayaklar bitişik ve paralel, omuz ve gluteal bölge duvara temas edecek şekilde pozisyon sağlandıktan sonra yapıldı.

Vücut kitle indeksi cinsiyet ve yaşa göre >% 95 olanlar şişman, <%95 olanlar şişman olmayan olarak değerlendirildi (9,10).

Her çocuktan venöz kan örnekleri 08:00-10:00 saatleri arasında alındı ve serumları ayrıldı. Kan örnekleri çalışmaların yapılacağı zamana kadar -20°C'de saklandı. Toplanan materyallerden leptin düzeyi; ticari kit (Leptin EASIA, Biosource) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin

dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş için ortalama \pm standart sapma olarak VA, boy uzunluğu, VKİ ve leptin için ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler (cinsiyet, VA, boy uzunluğu, VKİ persentil düzeyleri ve hidrosefali) ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, VA, boy uzunluğu, VKİ ve leptin ortanca düzeyleri yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik değişkenler ise Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in kesin sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Hasta grubunda cinsiyete ve hidrosefali düzeyine göre leptin düzeyinde anlamlı değişimin olup olmadığı Mann Whitney U testiyle, VA ve VKİ persentil düzeylerine göre leptin düzeyinde anlamlı farkın olup olmadığı ise Kruskal Wallis testi ile incelendi.

Bulgular

Meningomyeloselli 30 hastanın ortalama yaşı $42,1 \pm 27$ ay iken, kontrol grubunun ise ortalama yaşı $44,8 \pm 25$ ay idi. Hastaların 18'i kız 12'si erkek iken, kontrol grubunun 17'si kız 13'ü erkekti. Hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu arasında ortanca VA açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Hastaların boyu, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa saptandı ($p < 0,05$). Hastaların ortanca VKİ, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 1). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu VA persentillerine göre değerlendirildi. On hasta (%33) $< \%3$, 15 hasta (% 50) $\%3-97$ ve beş hasta (%17) $> \%97$ üzerinde saptanırken, kontrol grubunun tamamı $\%3-97$ arasında dağılım göstermekteydi. Hasta ve kontrol grubu arasında VA dağılımının $> \%97$ olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,052$). Vücut ağırlığı $< \%3$ olan kişi sayısı, hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla saptandı ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol grubu VKİ yüzdelere göre değerlendirildiğinde 25 hastanın (%83) VKİ $< \%95$, beş hastanın (%17) $> \%95$ saptanırken kontrol grubunun tamamının VKİ $< \%95$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ nin $> \%95$ olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,052$).

Hastaların VKİ cinsiyete göre değerlendirildiğinde 16 kız (%88) $< \%95$ ve iki kız (%12) $> \%95$ olarak saptanırken, dokuz erkek (%75) $< \%95$ ve üç erkek (% 25) $> \%95$ olarak saptandı. Hastalar arasında cinsiyete göre VKİ

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu leptin düzeylerine göre değerlendirildi. Meningomyeloselli hastaların ortanca leptin düzeyi 0,1 ng/ml (0,04-7,8), kontrol grubunun ortanca leptin düzeyi 0,04 ng/ml (0,04-0,8) olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu leptin düzeyi açısından karşılaştırıldığında, hastalarda leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ($p < 0,01$). Hastaların leptin düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildi. Kızların ortanca leptin düzeyi 0,1 ng/ml (0,04-7,8), erkeklerin ortanca leptin düzeyi 0,04 ng/ml (0,04-2,1) olarak saptandı. Hastaların leptin düzeylerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların VKİ persentilleri ile leptin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Vücut kitle indeksi $< \%95$ olanlarda ortanca leptin düzeyi 0,07 ng/ml (0,04-7,8) ve VKİ $> \%95$ olanlarda ise ortanca leptin düzeyi 0,2 ng/ml (0,1-2,1) olarak saptandı. VKİ $> \%95$ üzerinde olan hastaların ortanca leptin düzeyi ile VKİ $< \%95$ olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,055$).

Hastaların 17'sinde (%56) meningomyelosele hidrosefali eşlik ederken, 13'ünde (%44) eşlik etmiyordu. Hidrosefalisi olan 17 hastanın VKİ incelendiğinde 13 hastanın (% 76,5) $< \%95$, dört hastanın (%23,5) $> \%95$ olduğu saptandı. Hidrosefalisi olmayan 13 hastadan 12 hasta (%92,3) $< \%95$ ve bir hasta da (%7,7) $> \%95$ olarak saptandı. Hidrosefali varlığı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Meningomyeloselli hastalar hidrosefali varlığına göre leptin düzeyi açısından değerlendirildi. Hidrosefalisi olan hastalarda ortanca leptin düzeyi 0,1 ng/ml (0,04-7,8) iken, hidrosefali olmayan hastalarda ortanca leptin düzeyi 0,1 ng/ml (0,04-2,0) saptandı. Meningomyeloselli hastalar arasında hidrosefali varlığına göre leptin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo-1. Çalışma gruplarının ortanca VA, boy ve VKİ düzeyleri.

	Hasta	Kontrol	P
VA (kg)	12 (5-24)	15 (7-24)	$> 0,05$
Boy (cm)	85 (55-113)	101 (64-128)	$< 0,05$
VKİ (kg/ m²)	16,2 (12-24)	14,7 (12-18)	$< 0,05$

Tartışma

Canlı doğan bebeklerin yaklaşık olarak %2'sinde önemli konjenital anomaliler saptanmakta ve bunun %60'ını santral sinir sistemine ait anomaliler oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda meningomyeloselli hastalarda şişmanlık, boy kısalığı, büyüme hormonu eksikliği ve

erken puberte gibi endokrin bozuklukların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7). Bu endokrin bozuklukların patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır.

Hendrika ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ileri yaş grubu meningomiyeloselli hastalarda şişmanlık prevalansı %29, Fiore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %40 bulunmuştur (12,13). Bu çalışmalarda, meningomiyeloselli hastalarda ileri yaşlarda şişmanlık normal topluma göre yüksek oranda saptanmıştır.

Meningomiyeloselli hastaların şişman olmalarının etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; santral sinir sistemi patolojisi, spinal deformiteler, azalmış enerji harcanmasına karşın artmış kalori alımı, yetersiz büyüme hormonu salınımının etyolojide rol oynayabileceği belirtilmektedir (3,4). Ayrıca meningomiyeloselde BOS dolanımının bozulması ve hidrosefali gibi kafa içi basınç artışına neden olacak bozuklukların eşlik etmesinin hipotalamus ve hipofiz bezine hasar verebileceği savunulmuştur (7,8).

Karin ve arkadaşlarının (14) yaptığı bir çalışmada özellikle 4 yaştan küçük meningomiyeloselli hastalarda VKİ düşük saptanmıştır. Vücut kitle indeksinin 4-12 yaş, 12-18 yaş ve genç erişkin grupta giderek arttığı görülmüştür. Meningomiyeloselli hastalarda özellikle ilk 4 yıl içinde enerji alım azlığının çok daha belirgin olduğu, 4 üncü yıldan sonra enerji alımının normal gruplara benzemeye başladığı ve bu yüzden 4 yaş sonrası enerji alımının artması ile beraber vücut ağırlığının da belirgin olarak artmaya başladığı savunulmuştur.

Roberts ve arkadaşlarının (3) meningomiyeloselli hastalarda yaptığı bir çalışmada, 3-4 yaştan küçük hastalarda şişmanlık normal populasyonla benzer bulunmuştur. Artan yaşla birlikte hastalarda fiziksel aktivitenin azaldığı, yağ dokusunun ise arttığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda meningomiyeloselli hasta grubunun ortalama yaşı 42,1 (4-96) ay idi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında şişmanlık açısından Karin ve Roberts'in benzer yaş grubuyla yaptığı çalışmalarla uyumlu olarak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$). Biz bunun nedeni olarak, bu yaş grubunda sık geçirilen akut veya kronik enfeksiyonlar (üriner sistem enfeksiyonu gibi), operasyonlar, uzayan hastane yatışları sonucunda meydana gelen enerji alım azlığını düşündük.

Fiore ve arkadaşlarının (13) 6 ay-18 yaş arasındaki (ortalama yaş 91 ay) 100 meningomiyeloselli çocuk ve adolesanda yaptığı çalışmada, bizim yaş grubumuzla uyumlu olarak düşük yaş grubunda düşük şişmanlık oranları dikkati çekmektedir.

Adipoz dokudan salgılanan leptin hormonu, enerji dengesini düzenleyerek vücut ağırlığını kontrol eder. Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörler üzerinden gıda alımını azaltmakta ve metabolik hızı arttırmaktadır (5). Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcanmasını arttıran leptinin, şişman kişilerde daha az olması beklenir. Ancak yapılan çalışmalarda, şişmanlarda normal kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin sebebi olarak leptinin yağ dokusundan salgılanması ve şişmanlarda yağ dokusunun daha yüksek oranda saptanması olduğu savunulmuştur (15). Yapılan bazı çalışmalarda da şişmanlık gelişiminde asıl sorunun teorik olarak beklenen leptin eksikliği değil, hipotalamusta leptinin sinyal yollarındaki bozukluklar nedeniyle oluşan santral leptin direnci olabileceği öne sürülmüştür (6).

Leptinin etkili olabilmesi için kan beyin bariyerini geçmek zorundadır. Hem kan beyin bariyerindeki taşıyıcılarda, hem de santral sinir sisteminde reseptör düzeyindeki bozukluklarda leptin direnci geliştiği gösterilmiştir. Leptinin santral sinir sistemine geçişi spesifik ve doyurulabilir bir mekanizma ile düzenlenmektedir (16). Çalışmamızda meningomiyeloselli hastalarda kontrol grubuna göre leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$). Yapılan çalışmalarda, BOS/serum leptin oranının şişmanlarda azaldığı saptanmıştır (17). Şişmanlarda BOS leptin düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, leptinin kan beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir (18). Belki de meningomiyeloseldeki anatomik bozukluklar geçişin engellenmesini ayrıca arttırmaktadır. Bu düşüncemizi destekleyen Başbuğ ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada antenatal olarak nöral tüp defekti saptanmış gebelerin plazma leptin düzeyi ve amniyotik sıvıdaki leptin düzeyi çalışılmıştır. Nöral tüp defekti olanlarda leptin düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunması, amniyotik sıvıdaki leptinin serebrospinal sıvıya geçişinde bir sorun olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Santral sinir sistemi anomalileri leptin sekresyonu ve dağılımında değişikliklere neden olabilir.

Meningomiyeloselli hastalar hidrosefali varlığına göre leptin düzeyi açısından değerlendirildiğinde, hidrosefali olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu bulgu bize meningomiyeloselli hastalardaki leptin yüksekliğinin esas olarak hidrosefali varlığına ikincil olmayıp, varolan başka anatomik bozukluklar sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, meningomyeloselli erken yaş grubu çocuk hastalarda yapılan bu çalışmada, şişmanlık oranı kontrol grubundan farklı saptanmadı. Bu da bu dönemde hastaların geçirdiği enfeksiyonlar, operasyonlar ve hastaneye yatışlarının daha sık olmasına bağlandı. Literatürde meningomyeloselli çocuk hastalarda leptin düzeyi ile ilgili araştırmaya rastlanamamıştır. Şişman olan meningomyeloselli hastaların leptin düzeyi şişman olmayan hastalarla benzer olarak kontrol grubundan

anlamı yüksek saptanmıştır. Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak meningomyeloselli hastalardaki leptin yüksekliği, bu hastalarda leptinin serebrospinal sıvıya (beyin omurilik sıvısı) geçişinde bir problem olabileceği şeklinde de yorumlanabilir. Ancak bu sonuca kesin olarak ulaşabilmek için hastalardan eş zamanlı serum ve BOS leptin düzeyinin bakıldığı, sayıca daha fazla hasta içeren ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Baker S. Neural tube defects. In: Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 3rd ed. Florida: Greenberg Graphics Inc; 1994. p.157-68.
2. Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: A review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 471-9.
3. Roberts D, Shepherd RW, Shepherd K. Anthropometry and obesity in myelomeningocele. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 83-90.
4. Rotenstein D, Adams M, Reigel DH. Adult stature and anthropomorphic measurements of patients with myelomeningocele. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 398-402.
5. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 286-306.
6. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: Emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 225-53.
7. Perrone L, Del Gaizo D, Angelo E, Rea L, Di Manso G, Del Gado R. Endocrine studies in children with myelomeningocele. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 219-23.
8. Hochhaus F, Butenandt O, Schwarz HP, Ring-Mrozik E. Auxological and endocrinological evaluation of children with hydrocephalus and/or meningomyelocele. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 597-601.
9. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008; 34: 454-63.
10. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-8.
11. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight t in children and adolescents. *J Pediatr* 1998; 132: 191-3.
12. Van den Berg-Emons HJ, Bussmann JB, Meyerink HJ, Roebroek ME, Stam HJ. Body fat, fitness and level of everyday physical activity in adolescents and young adults with meningomyelocele. *J Rehabil Med* 2003; 35: 271-5.
13. Fiore P, Picco P, Castagnola E, Palmieri A, Levato L, Gremmo M, et al. Nutritional survey of children and adolescents with myelomeningocele: overweight associated with reduced energy intake. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 34-6.
14. Shepherd K, Roberts D, Golding S, Thomas BJ, Shepherd RW. Body composition in myelomeningocele. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1-6.
15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
16. Banks WA. Leptin transport across the blood brain barrier: Implication for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 125-33.
17. Ergün A. Leptin (Ob Protein). *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19:130-6.
18. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-61.
19. Basbug M, Serin IS, Ozcelik B, Kula M, Basbug EM, Tutus A. Correlation of elevated leptin levels in amniotic fluid and maternal serum in neural tube defects. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 523-8.