

Prader-Willi sendromu bulunan hastalarda plazma ghrelin, oksitosin ve *brain-derived* nörotrofik faktör düzeyleri

Gülen Eda Utine¹, Özlem Akgün Doğan², Gizem Ürel Demir³, Pelin Özlem Şimşek Kiper¹, Alev Özön¹, Ayfer Arikaşifoğlu A¹, Koray Boduroğlu¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Profesörü, ³Pediyatri Doktor Öğretim Üyesi, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediyatri Doçenti
İletişim: geutine@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Utine GE, Akgün Doğan Ö, Ürel Demir G, Şimşek Kiper PÖ, Özön A, Arikaşifoğlu A, Boduroğlu K. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Plasma ghrelin, oxytocin and brain-derived neurotrophic factor in patients with Prader Willi syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2022; 65: 82-88.

Prader-Willi syndrome (PWS) is the most common cause of syndromic obesity. There are many contributors to obesity in PWS, hyperphagia behavior being one of them. The underlying mechanisms for hyperphagia have not yet been elucidated; however, developing effective preventive or therapeutic modalities requires a clear understanding. In this study deletion-type obese PWS (n=9), UPD-type obese PWS (n=7), BMI-matched obese controls (n=16) and healthy lean controls (n=25) were investigated for ghrelin, oxytocin and BDNF (brain-derived neurotrophic factor) levels in fasting serum samples. Ghrelin and oxytocin levels in two PWS subgroups were similar, but significantly lower than both control groups, whereas BDNF levels were comparable in all four groups. Levels of these three hormones were also comparable among PWS patients (n=16), obese and healthy controls. As ghrelin levels in the PWS group were not increased, these results suggest that decreased oxytocin levels rather than increased ghrelin levels might contribute to hypothalamic hyperphagia behavior in PWS.

Key words: ghrelin, oxytocin, BDNF, Prader-Willi syndrome, deletion, uniparental disomy.

ÖZET: Prader-Willi sendromu (PWS) sendromik obezitenin en sık nedenidir. PWS'de görülen obeziteye katkıda bulunan birçok faktör vardır; hiperfaji davranışı bunlardan biridir. Hiperfajinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak önleyici ve iyileştirici etkin yöntemler geliştirilmesi bunların iyi anlaşılmasıyla mümkün olabilecektir. Bu çalışmada delesyon tipi obez PWS hastaları (n=9), UPD tipi obez PWS hastaları (n=7), vücut kitle indeksi yönünden uyumlu obez kontroller (n=16) ve sağlıklı kontroller (n=25) dört grup halinde incelenerek bireylerden alınan açlık serum örneklerinde ghrelin, oksitosin ve BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) düzeyleri ölçülmüştür. Ghrelin ve oksitosin düzeyleri iki PWS altgrupunda birbirine benzer, ancak her iki kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, BDNF düzeyleri ise dört grupta birbirine benzer saptanmıştır. Her üç hormonun düzeyleri PWS hastaları (n=16), obez ve sağlıklı kontrollerde benzer bulunmuştur. PWS'den etkilenmiş hastaların ghrelin düzeyleri yüksek bulunmadığı için, yüksek ghrelin düzeylerinden ziyade düşük oksitosin düzeylerinin PWS'de hipotalamik hiperfaji davranışına katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: ghrelin, oksitosin, BDNF, Prader-Willi sendromu, delesyon, uniparental dizomi

Prader-Willi sendromu (PWS) 10.000-30.000'de bir görülen nörogelişimsel bir hastalıktır.¹ Genetik temeli paternal 15q11q13 bölgesinin işlev kaybına dayanır.¹ Bu işlev kaybı hastaların %70-75'inde delesyon, %20-25'inde uniparental dizomi (UPD), %2-5'inde *imprinting center* mutasyonu ve %1'inde dengesiz translokasyonlar nedeniyle oluşur.¹ Sendromun klinik özellikleri arasında fetal başlangıçlı hipotoni, büyüme ve gelişme geriliği, davranışsal sorunlar, erken başlangıçlı obezite ve hipogonadizme neden olan hipotalamik disfonksiyon bulunur. Erken postnatal dönemde hipotoni, şiddetli beslenme güçlüklerine ve kilo alamamaya yol açar. Beslenme güçlüğü daha sonra yerini hiperfajiye bırakır ve erken çocukluktan itibaren obezite gelişir.^{1,2}

Hipotalamik disfonksiyon enerji alımı ve tüketimi, büyüme, lipolizis ve glukoz kullanımını düzenleyen hormon sinyal yolları üzerinden enerji homeostazını etkiler. Hipotalamik disfonksiyona bağlı hiperfaji başlıca belirleyici olmakla beraber, birçok faktör PWS'de görülen obeziteye katkıda bulunur. Yaşam boyu süren hipotoni de giderek azalan şiddetine karşın enerji harcamasını olumsuz etkiler. Ek olarak, yağsız vücut kütlesi sağlıklı bireylere göre azalmıştır ve istirahatteki enerji tüketimi sağlıklı bireylerin %60'ı kadardır. PWS'de büyüme hormonu (BH) eksikliği de siktir ve büyüme hızında yavaşlama, boy kısalığı ve ayrıca lipolitik etkinin eksikliğine bağlı olarak obeziteye neden olur.³ Son olarak, hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme atağı gerçekleşmez ve tüm bunların sonucunda adolesan hastalarda hemen daima boy kısalığı ve obezite görülür.^{1,2}

Ghrelin açlıkta mideden salgılanır ve açlık döneminde başlıca afferent sinyaldir. Obez bireylerde postprandiyal ghrelin düzeyleri düşüktür, bu durum obezitede ghrelin direnci olmadığını düşündürmektedir.⁴⁻⁶ Diğer taraftan bazı çalışmalarda PWS'li bireylerde ghrelin yüksekliği gösterilmiştir.⁷⁻⁹ PWS'li bebeklerde ghrelin yüksekliği gözlenen çalışmalarda bunun hiperfaji ve çocukluk çağı obezitesine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.^{8,9} Ancak başka pek çok çalışmada da PWS hastalarında plazma ghrelin düzeylerinin yükselmediği ve normal olduğu görülmüştür.¹⁰⁻¹³

Oksitosin uterus involüsyonu ve süt salgılanması üzerindeki kontrolünün yanı sıra enerji alımının düzenlenmesinde de rol oynar.¹⁴ Besin alımı

supraoptik (SON) ve paraventriküler (PVN) hipotalamik nükleuslardan oksitosin salınımını uyarır ve böylece beslenme davranışını sınırlar.¹⁴ Besin alımı ile oksitosin salınımı arasındaki ilişki ve bu hormonun PWS'deki obezitede rolü olup olmadığı henüz aydınlatılmamıştır.

BDNF santral sinir sisteminde ve plastisitesinde rol oynayan başlıca nörotrofindir. Ayrıca besin alımının sınırlandırılmasına da katkıda bulunur.¹⁵ BDNF düzeyleri tip 2 diyabetli hastalarda ve obez bireylerde düşük bulunmuştur.¹⁵ PWS'li 13 hastada yürütülen tek bir çalışmada da BDNF düzeyleri obez ve zayıf kontrollerden daha düşük düzeylerde bildirilmiştir.¹⁶

Daha önceki çalışmalarda PWS'li bireylerde açlık ve tokluk kan örneklerinde özellikle ghrelin, oksitosin, az sayıda olgu içeren bir çalışmada da BDNF düzeyleri incelenmiş ve obez ve sağlıklı kontrol bireylerdeki düzeylerle karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda delesyon ve UPD tipi obez PWS hastalarında açlık plazma ghrelin, oksitosin ve BDNF düzeylerinin vücut kütle indeksi (VKİ) bakımından eşleştirilmiş obez ve sağlıklı kontrollerdeki düzeylerle karşılaştırılması ile PWS'de hiperfajinin hormonal kontrolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya 16 PWS'li, 16 VKİ eşleştirilmiş eksojen obez kontrol, 25 normal ağırlık ve VKİ'ye sahip çocuk alınmıştır. Nütrisyonel fazın hiperfajik ve obez döneme gelmesi için 3 yaşından küçük PWS'li bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca PWS'li ve kontrol çocukların hiçbirisi BH tedavisi kullanmamaktadır.

Tüm katılımcılar kalibre edilmiş dijital tartılarda tartılmış, boyları Harpenden stadiyometresi ile ölçülmüştür. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (kg/m²). Tüm katılımcılardan on saat açlığı takiben sabah erken saatlerde alınan açlık venöz plazma örnekleri toplanmış ve hormon incelemelerine kadar -20°C'de saklanmıştır. Örnek toplama aşaması tamamlandığında, ghrelin (E-EL-H1919®Elabscience), oksitosin (E-EL-H0029®Elabscience), ve BDNF (E-EL-H0010®Elabscience) düzeyleri ELISA yöntemiyle üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçülmüştür.

Sonuçların istatistiksel analizi IBM-SPSS v23 for Windows kullanılarak yapılmıştır. İncelemelerde normal dağılım göstermeyen değişkenler için kullanılan nonparametrik testlerden, iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile yapılmış, p değeri <0.05 bulunduğu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (GO 16/403-05) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir (Proje No: THD-2018-17069).

Bulgular

Araştırma gruplarında yaş ortalaması delesyon tipi PWS grubunda 10.1±4.0 yıl (4.8-16.7), UPD tipi PWS grubunda 7.0±4.3 yıl (3.0-15.7), sağlıklı kontrol grubunda 7.5±4.3 yıl (2.1-18.0) ve obez kontrol grubunda 12.0±4.1 yıl (4.5-18.0) hesaplanmıştır. VKİ ortalamaları da delesyon tipi PWS grubunda 38.2±10.9 kg/m² (24.4-54.0), UPD tipi PWS grubunda 28.4±11.2 kg/m² (19.1-52.3), sağlıklı kontrol grubunda 17.1±2.9 kg/m² (13.8-23.9) ve obez kontrol grubunda 32.5± 5.6 kg/m² (24.2-45.6) hesaplanmıştır. Vaka ve kontrol grupları yaş ortalaması ve obez gruplar VKİ bakımından benzerdir (Tablo I ve II).

Ghrelin, oksitosin ve BDNF düzeylerinin dağılımı Tablo I ve Tablo II'de sunulmuştur. Ghrelin ve oksitosin düzeyleri PWS'li hastalarda

en düşük, obez kontrollerde en yüksek, zayıf kontrollerde de bunların arasında bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu iki hormonun ortalama düzeyleri PWS hastalarının iki moleküler alt grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (Tablo III). BDNF düzeyleri ise üç grup arasında benzer saptanmış, istatistiksel fark göstermemiştir (Tablo I ve II).

Tartışma

Bu çalışma PWS'li hastalarda açlık ghrelin ve oksitosin düzeylerinin VKİ-eşleştirilmiş obez kontrollerden ve obez olmayan kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. Gruplar arasında BDNF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. PWS moleküler alt tipleri arasında hormon düzeyleri farklılık göstermemiştir.

Sağlıklı bireylerde enerji homeostazi, hormonal ve metabolik yolların etkisiyle enerji alımı ve harcaması arasında ince bir denge kurulmasıyla sağlanır. Enerji alımı santral sinir sisteminde hipotalamus tarafından düzenlenir; hipotalamus periferik organlardan afferent uyarılar alır ve yanıt olarak efferent sinyaller üretir.^{17,18} Başlıca afferent sinyal ghrelindir; bu peptid hormon esas olarak açlıkta mideden salgılanır ve besin alımıyla baskılanır. Ghrelin ventromedial hipotalamik (VMH) çekirdekte büyüme hormonu sekretagog reseptörlerine bağlanır, enerji kaynağı olarak lipolizi uyarır ve arkuat çekirdekte (ARC) Agouti-ilişkili peptid (AgRP) sentezleyen nöronları uyararak PVN'de

Tablo I. Hormon düzeylerinin PWS moleküler tipleri, obez ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırması.

Grup	Yaş yıl (ort ± SS) (min-maks)	VKİ kg/m ² (ort ± SS) (min-maks)	VKİ-SDS (ort ± SS) (min-maks)	Ghrelin ng/ mL (ort ± SS) (min-maks)	Oksitosin pg/mL (ort ± SS) (min-maks)	BDNF pg/mL (ort ± SS) (min-maks)
Delesyon tipi PWS (n=9)	10.1 ± 4.0 (4.8-16.7)	38.2 ± 10.9 (24.4-54.0)	2.8 ± 0.2 (2.4-3.1)	0.03 ± 0.02 (0.01-0.07)	4.56 ± 3.22 (0.18-10.05)	27.06 ± 12.69 (9.72-45.02)
UPD tipi PWS (n=7)	7.0 ± 4.3 (3.0-15.7)	28.4 ± 11.2 (19.1-52.3)	2.7 ± 0.4 (2.0-3.4)	0.04 ± 0.02 (0.02-0.07)	5.61 ± 3.86 (1.48-12.28)	36.87 ± 5.67 (27.57-42.42)
Sağlıklı kontrol (n=25)	7.5 ± 4.3 (2.1-18.0)	17.1 ± 2.9 (13.8-23.9)	0.1 ± 1.2 (-1.6-1.9)	0.45 ± 1.38 (0.002-6.78)	15.00 ± 13.71 (0.51-55.08)	31.69 ± 16.55 (11.97-84.91)
Obez kontrol (n=16)	12.0 ± 4.1 (4.5-18.0)	32.5 ± 5.6 (24.2-45.6)	2.5 ± 0.6 (2.0-4.6)	1.52 ± 2.94 (0.04-9.45)	52.49 ± 64.25 (3.71-253.93)	31.02 ± 20.47 (12.04-89.47)
p değeri	>0.05	<0.05*	<0.05*	<0.05	<0.05	>0.05

*Bu fark sağlıklı kontrol grubunda VKİ'nin normal olmasından kaynaklanmaktadır.

bağlı olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Swaab ve arkadaşları²⁷ postmortem PWS hastalarında oksitosin salgılayan nöronları incelemiş ve kontrollere göre postmortem hipotalamusta bu nöronların sayısı ve hacim olarak anlamlı derecede daha az olduğunu göstermişlerdir.²⁷ Öte yandan Johnson ve arkadaşları²⁸ BH tedavisi alan PWS'li hastalarda plazma oksitosin düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişler ve bunu PWS'de oksitosin reseptör geninin ekspresyonunda azalmaya bağlı oksitosin yanıtının bozulmasına bağlamışlardır.²⁹ Araştırmacılar oksitosinin bilinen bir anoreksijenik hormon olması nedeniyle bu yüksek değerlerin beklenenin tersini gösterdiğini tartışarak bu sonuçların daha ileri çalışmalarda, özellikle de BH tedavisi almayan PWS'li bireylerde yürütülecek çalışmalarla doğrulanması gerektiğini önermişlerdir. Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda da PWS'li bireylerde oksitosin düzeyleri yüksek saptanmış ve bu durum oksitosin reseptörlerinin düşük ekspresyonuyla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda PWS hastalarındaki açlık oksitosin düzeyleri kontrol gruplarından anlamlı olarak daha düşük bulunması hiperfajinin PWS'de görülen hipotalamik fonksiyon bozukluklarından birisi olduğunu, bu durumun oksitosin salgılayan nöronların azalması ve buna bağlı olarak oksitosin salınımının azalmasından kaynaklanabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Öte yandan ghrelin düşüklüğü doğrudan doğruya obezite ile ilişkili olabilir. Bilindiği kadarıyla daha önce bu iki hormonun düzeylerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma literatürde yoktur; bu nedenle bu sonucun ilgi çekici olduğu düşünülmüştür. Bir çalışmada Tauber ve arkadaşları³⁰, intranasal oksitosin tedavisinin ghrelin düzeylerini artırdığını ve beslenme davranışında ve sosyal becerilerde iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir.

Yakın zamanda yapılan birkaç çalışma PWS hastalarına intranasal oksitosin verilmesinin davranışsal yönlerden klinik sonuçları düzelttiğini göstermiştir.³⁰⁻³⁴ Bu çalışmalar PWS'de yeme ilişkili davranışlarda bir değişiklik bildirirse de, sonuçlar genellikle tartışmalı bulunmuştur. Bu araştırmaların hiçbirinde tedaviden önce ve sonra plazma oksitosin düzeyleri ölçülmemiştir. Başka bazı çalışmalarda da somatostatin analogu oktreetid ile tedaviden sonra çelişkili sonuçlar

elde edilmiştir; plazma ghrelin düzeyleri yükselmiş ancak iştah artmamıştır.²³ Çelişkili sonuçların PWS hastalarında bu hormonların bazal düzeylerinin değişken oluşuyla da ilgili olabileceği düşünülürse bu konunun açıklığa kavuşması için olgu sayısı daha fazla çalışmalar gerekmektedir.

BDNF VMH'den salgılanan anoreksijenik bir hormondur. Bilindiği kadarıyla leptin, insülin ve pankreatik polipeptid gibi anoreksijenik peptidler etkilerini BDNF düzenlemesiyle gösterirler. Bu düzenleme ARC nükleusta pro-opiomelanokortinden (POMC) α -MSH üretimiyle yapılır, bu da MC4R reseptörlerine bağlanarak VMH ve PVN nükleustan BDNF salgılanmasını uyarır. BDNF hipotalamusta PVN, ARC, dorsomedial ve ventromedial nükleus nöronlarında besin alımını sınırlayan bir geribildirim uyarısı oluşturur. Xu ve ark. yeni beslenmiş farelerin beslenmemiş olanlara göre hipotalamusta BDNF ekspresyonunun arttığını ve selektif BDNF delesyonunun farelerde hiperfaji ve obeziteye neden olduğunu göstermişlerdir.³⁵ Yapılan çalışmalarda BDNF haployetmezliğinin hiperfajiye ve obeziteye yol açtığı sendromik hastalar bildirilmiştir.^{36,37} WAGR (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve zihinsel yetersizlik) sendromundan etkilenmiş 33 hastayı içeren büyük bir kohortta BDNF geni delesyona dâhil olduğunda hastaların %100'ünün 10 yaşa gelene kadar obez oldukları ve VKİ z-skorlarının BDNF genleri intakt olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.³⁶ BDNF işlevleri üzerine bu bulgulardan sonra Han ve arkadaşları¹⁶ 13 obez PWS hastasında BDNF düzeylerini incelemişler ve düzeylerin PWS hastalarında obez kontrollere göre belirgin şekilde düşük olduğunu göstermişlerdir. 2016'da Bueno ve arkadaşları³⁸ PWS'den etkilenmiş 30 erişkin hastada, 30 obez ve 30 zayıf kontrolde açlık ve postprandiyal BDNF düzeylerini çalışarak PWS hastalarında düzeylerin daha düşük olduğunu doğrulamışlardır. Yazarlar bazal BDNF düzeyleri daha düşük olduğunda ve postprandiyal bir zirve gerçekleşmediğinde bunun sürekli açlığa neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmanın bir diğer ilginç sonucu UPD nedeniyle PWS bulunan hastaların diğerlerinden daha az etkilenmiş olmalarıdır. Çalışmamızda ise vaka ve kontrol grupları arasında ve PWS alt grupları arasında BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla beraber,

BDNF enerji homeostazında rol oynamakta ve disregülasyonu obez fenotiplerde bir yansıma bulmaktadır; düşük BDNF doyma hissinde azalma ve hiperfajiye, sonuç olarak da obeziteye yol açabilir.

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Daha önce yapılmış çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da olgu sayısı oldukça kısıtlıdır. Bunun nedeni yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden PWS hastalarıyla birebir eşleşen eşit sayıda kontrol bireyin çalışmaya dâhil edilmeye çalışılmasına karşın çocukluk çağında PWS ile benzer VKİ'nde morbid eksojen obez olgu sayısının kısıtlılığı nedeniyle mümkün olmamasıdır. İkinci kısıtlılık ölçümlerin yalnız açlık örneklerinde yapılabildiği olması, postprandiyal plazma örneği toplanmamış olmasıdır. Üçüncü kısıtlılık da tüm düzeylerin farklı nütrisyon fazlarında ayrı ayrı çalışılmamış olmasıdır. PWS'de nütrisyonel fazlar bir devamlılık ve nedensellik ilişkisi gösterir; ancak homojenite kaygısıyla yalnız 3 yaş ve üzerindeki obez hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Sonuç olarak, açlıkta plazmada düşük bazal oksitosin düzeylerinin PWS hastalarında hipotalamik disfonksiyonun bir başka manifestasyonu olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda daha önceki çalışmaların bazılarındaki gibi ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca, ghrelin hipotalamustan salgılanmadığı için daha önceki çalışmalarda saptanan yüksek düzeyler yalnızca artmış açlığın ve oksitosinin geribildirim uyarısının bozulmasının bir yansıması olabilir. Çalışmamızda PWS ve obez kontrol grupları arasında BDNF düzeyleri farklılık göstermediği için bu hormonun PWS'de görülen obeziteye özgül bir patojenik katkısının olmadığı düşünülebilir. PWS'de bu üç hormonun düzeylerinin belirlenmesinde altta yatan mekanizmanın delesyon veya UPD olmasının fark etmediğini bu çalışma da desteklemiştir. Tüm yaş gruplarından yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden eşleştirilmiş kontrollerin dâhil edilebildiği ve hem açlık hem postprandiyal hormon düzeylerinin ölçülebildiği daha büyük çalışmalar PWS'deki hipotalamik disfonksiyon üzerine günümüzdeki bilgileri önemli ölçüde artıracaktır.

Teşekkür: Çalışmaya katılan tüm hastalarımıza, kontrollere ve ailelerine teşekkür ederiz. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi

Biyokimya AD'dan laboratuvar çalışmalarını yürüten Doç. Dr. Oytun Portakal'a değerli katkıları için teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (GO 16/403-05) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir (Proje No: THD-2018-17069).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: GEU; veri toplama: ÖAD, GÜD; veri analizi/yorumlama: GEU; PÖŞK, AÖ; yazı taslağı: GEU; kaynak taraması: GÜD; içeriğin eleştirel incelemesi: AÖ, AA, KB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14:10-26.
2. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1249-1263.
3. Eiholzer U, Bachmann S, L'Allemand D. Is there growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader Willi syndrome. *Horm Res* 2000; 53(Suppl 3):44-52.
4. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8: 643-644.
5. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 174-178.
6. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
7. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes* 2018; 13:3-13.
8. Tauber M, Coupaye M, Diene G, Molinas C, Valette M, Beauloye V. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. *J Neuroendocrinol*. 2019; 31: e12728.
9. DelParigi A, Tschöp M, Heiman ML, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5461-5464.

10. Erdie-Lalena CR, Holm VA, Kelly PC, Frayo RS, Cummings DE. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 199-204.
11. Feigerlova E, Diene GI, Conte-Auriol F, et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2800-2805.
12. Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 1564-1570.
13. Rosas-Vargas H, Martinez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Arch Med Res* 2011; 42: 482-494.
14. Skinner JA, Garg ML, Dayas CV, Burrows TL. Is weight status associated with peripheral levels of oxytocin? A pilot study in healthy women. *Physiol Behavior* 2019; 212: 112684.
15. Kweh FA, Miller JL, Sulsona CR, et al. Hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome begins in early infancy long before the onset of hyperphagia. *Am J Med Genet Part A* 2015; 167A: 69-79.
16. 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. *J Clin Endoc Metab* 2010; 95: 3532-3536.
17. Weiss R, Lustig RH. Obesity, Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance (Chapter 22). In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (4th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 956-1014.
18. Myers MG, Olson DP. Neuroendocrine Control of Energy Stores (Chapter 39). In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (14th ed). Philadelphia: Elsevier, 2020: 1552-1566.
19. Maratos-Flier E. Obesity (Chapter 40). In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (14th ed). Philadelphia: Elsevier, 2020: 1567-1580.
20. Kuppens RJ, Diene G, Bakker NE, et al. Elevated ratio of acylated to unacylated ghrelin in children and young adults with Prader-Willi syndrome. *Endocrine* 2015; 50: 633-642.
21. De Waele K, Ishkanian SL, Bogarin R, et al. Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 381-388.
22. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AP. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endoc Metab* 2004; 89: 4162-4165.
23. Tauber M, Diene G, Mimoun E, et al. Prader-Willi syndrome as a model of human hyperphagia. *Front Horm Res* 2014; 42: 93-106.
24. Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 415- 421.
25. Haqq AM, Grambow SC, Muehlbauer M, et al. Ghrelin concentrations in Prader-Willi syndrome (PWS) infants and children: changes during development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 911-920.
26. Blevins JE, Baskin DG. Translational and therapeutic potential of oxytocin as an anti-obesity strategy: Insights from rodents, nonhuman primates and humans. *Physiol Behav* 2015; 152(Pt B): 438-449.
27. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 573-579.
28. Johnson L, Manzardo AM, Miller JL, Driscoll DJ, Butler MG. Elevated plasma oxytocin levels in children with Prader-Willi syndrome compared with healthy unrelated siblings. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 594-601.
29. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med* 2009; 7: 62.
30. Tauber M, Boulanouar K, Diene G., et al. The use of oxytocin to improve feeding and social skills in infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2017; 139:e20162976.
31. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2014; 164A:2232-2239.
32. Miller JL, Tamura R, Butler MG, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet Part A* 2017; 173:1243-1250.
33. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega ACS. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:979-987.
34. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 47.
35. Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003; 6: 736-742.
36. Han JC, Liu Q-R, Jones MP, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 918-927.
37. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 2006; 55: 3366-3371.
38. Bueno M, Esteba-Castillo S, Novell R, et al. Lack of postprandial peak in brain-derived neurotrophic factor in adults with Prader-Willi syndrome. *PLoS One* 2016; 11: e0163468.