



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA  
TEZİ**

**GECE ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNDE  
MELATONİN, METABOLİK SENROM İLİŞKİSİ**

**SİBEL SÖYLEMEZ**

**BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI**

**MAYIS 2017**



**GECE ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNDE  
MELATONİN, METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ**

**Sibel SÖYLEMEZ**

**DOKTORA TEZİ  
BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

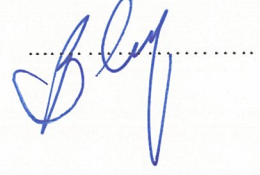
**MAYIS 2017**

SİBEL SÖYLEMEZ tarafından hazırlanan “GECE ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNDE MELATONİN, METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof.Dr. Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ

Tıbbi Biyokimya, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Başkan:** Prof.Dr. Mustafa KAVUTÇU

Tıbbi Biyokimya, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Üye:** Doç.Dr. Aslı PINAR

Tıbbi Biyokimya, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Üye:** Doç.Dr. Özlem GÜLBAHAR

Tıbbi Biyokimya, Gazi Üniversitesi

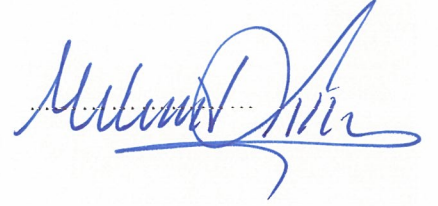
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Üye:** Doç.Dr. Mehmet ŞENEŞ

Tıbbi Biyokimya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğt. ve Arşt. Has.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi: 02 / 05 /2017

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Sibel SÖYLEMEZ

02/05/2017

GECE ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNDE  
MELATONİN, METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

(Doktora Tezi)

Sibel SÖYLEMEZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2017

ÖZET

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık risk insidansını yükselten, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite gibi bileşenleri içeren risk faktörlerinin bir araya gelmesinden oluşur. Pineal bezde üretilen melatonin, güçlü bir antioksidan olmakla beraber metabolik regülasyonda da önemli bir rolü vardır. Melatoninin, metabolik sendromda görülen obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi bozukluklarda iyileştirici etkisi olduğuna dair bulgular mevcuttur. Adipoz dokudan sentezlenen leptinin, hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Başlıca mide ve duodenumdan sentezlenen ghrelin ise insanlarda enerji dengesi, büyüme, besin alımı gibi birçok biyolojik fonksiyon üzerine etkilidir. Bu çalışmada, en az 3 aydır gece ve en az 3 aydır gündüz vardiyasında çalışan sağlıklı hemşirelerin melatonin düzeylerini belirleyerek, melatonin, sirkadien ritm, leptin, ghrelin ve metabolik sendrom ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. 20-40 yaş aralığında, VKi > 25 olan 50 hemşirenin sabah 8 saatlik açlıkla venöz kanları alınmıştır. Gece nöbet tutan grup gece grubu olarak, gündüz çalışan kontrol grubu ise gündüz grubu olarak adlandırılmıştır. Alınan kanlarda melatonin, leptin ve ghrelin düzeyleri ELISA metodu ile, metabolik sendrom kriterlerinden olan insülin immünokimyasal olarak, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri ise spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Sonuçlarımıza baktığımızda, gece karanlıkta salgılanan ve antioksidan bir hormon olan melatonin düzeylerinin gece grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını görmekteyiz, ( $p<0,05$ ). Serum leptin ve ghrelin düzeylerinde ise 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir, ( $p>0,05$ ). Ölçtüğümüz metabolik sendrom kriterlerine ait parametreler ise gece nöbet tutan grupta metabolik sendroma olan yatkınlığın arttığını gösterecek şekilde değişmiştir. Sonuç olarak melatonin gece nöbet tutan sağlık personelinde azalmaktadır, bu nedenle bu grupta metabolik sendrom gelişme olasılığının yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Bilim Kodu : 1010.1  
Anahtar Kelimeler : Melatonin, metabolik sendrom, gece çalışması  
Sayfa Adedi : 134  
Danışman : Prof.Dr.Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN MELATONIN AND METABOLIC SYNDROME IN  
HEALTH CARE PERSONNEL WORKING NIGHT SHIFTS

(Ph. D. Thesis)

Sibel SÖYLEMEZ

GAZI UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

May 2017

ABSTRACT

The metabolic syndrome is composed of combination of the risk factors which include some components which increase the incidence of risk of cardiovascular diseases, including impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia and abdominal obesity. Melatonin, which is produced in the pineal gland, is a potent antioxidant, as well as has an important role in metabolic regulation. There is evidence suggesting that melatonin has an improving effect on the disturbances that are observed in metabolic syndrome, including obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. It has been demonstrated that leptin, which is synthesized in adipose tissue, plays a quite important role in regulation of body weight and food intake both in animals and in humans. Ghrelin, which is primarily synthesized in stomach and duodenum, however, is effective in various biological functions in humans, including energy balance, growth and food intake. In this study, it was aimed to investigate the associations among melatonin, circadian rhythm, leptin, ghrelin and metabolic syndrome by determining melatonin levels of healthy nurses who were working on night-shift for at least 3 months and on day-shift for at least 3 months. Venous bloods following 8-hour fasting of 50 nurses, who were aged at 20-40 age range and whose BMI were >25, were collected. Those working on night-shift were named as night group and the control group of the study was named as day group. From the bloods collected; melatonin, leptin and ghrelin levels were evaluated by ELISA method, insulin was evaluated by immunochemically, whereas fasting blood glucose, cholesterol, triglyceride, HDL and LDL levels, which are among criteria of metabolic syndrome, were evaluated spectrophotometrically. When our results were examined, we observed that levels of melatonin, which is a hormone secreted in darkness at night and an antioxidant, was statistically significantly decreased in the night group ( $p<0,05$ ). However, no statistically significant difference were determined between the 2 groups in regard to serum leptin and ghrelin levels ( $p>0,05$ ). The criteria of metabolic syndrome which we measured, however, were altered in the group working on night-shift such as to exhibit tendency for metabolic syndrome. In conclusion, melatonin gets decreased in the healthcare professionals working on night-shifts and therefore, we hypothesize that likelihood of development of metabolic syndrome in this group is high.

Science Code : 1010.1

Key Words : Melatonin, metabolic syndrome, night shift working

Page Number : 134

Advisor : Prof.Dr.Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ

## TEŞEKKÜR

Bana Biyokimyayı sevdiren, bugünlere gelmemde büyük katkısı olan, yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca emeğini, ilgisini hiç esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ'ye,

Eğitim hayatıma sonsuz katkılarından dolayı başta Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Cemal ÇEVİK olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Kendisini tanıdığım için çok mutlu olduğum, emeği ve bilgisiyle her zaman yanımda olan değerli hocam Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU'ya,

Tez çalışmama yapmış olduğu katkılarından dolayı Prof.Dr. Bekir ÇAKIR, Yrd.Doç.Dr. Burçak POLAT ve Dr. Ercan ŞİMŞEK'e,

Tanıdığım günden beri hep yanımda olan, yardım ve desteklerini esirgemeyen, iyi ki hayatımdalar dediğim çok sevgili arkadaşlarım Uz.Dr.Durmuş AYAN ve Dr.Seher YÜKSEL'e,

Çalışma hayatıma sundukları kolaylıklarla doktora eğitimime destek olan başta Meclis Devlet Hastanesinde görevli canım arkadaşım Kimyager Dilek ÖZTÜRK ve TBMM Destek Hizmetleri Başkanlığı Müdür Yardımcısı Mustafa KÖKSAL olmak üzere tüm yönetici ve mesai arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, hayatım boyunca haklarını ödeyemeyeceğim babam Arif SÖYLEMEZ, annem Rukiye SÖYLEMEZ ve ağabeyim Namık SÖYLEMEZ'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Sibel SÖYLEMEZ



**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ .....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Metabolik Sendrom .....	3
2.1.1. Metabolik sendromun tarihçesi .....	3
2.1.2. Metabolik sendrom tanı kriterleri .....	4
2.1.3. Metabolik sendrom prevalansı .....	9
2.1.4. Metabolik sendrom bileşenleri.....	10
2.1.5. Metabolik sendromun oksidatif stres ile ilişkisi .....	17
2.2. Melatonin.....	18
2.2.1. Melatoninin yapısı ve sentezi .....	19
2.2.2. Melatonin metabolitleri .....	20
2.2.3. Melatonin reseptörleri ve etki mekanizması .....	22
2.2.4. Melatoninin fonksiyonları.....	23
2.3. Leptin .....	29
2.3.1. Leptinin salgılanması .....	30
2.3.2. Leptin reseptörleri .....	30

	<b>Sayfa</b>
2.3.3. Leptinin etki mekanizması.....	32
2.3.4. Leptinin fonksiyonları .....	33
2.4. Ghrelin.....	39
2.4.1. Ghrelinin salgılanması.....	40
2.4.2. Ghrelin reseptörleri ve etki mekanizması .....	41
2.4.3. Ghrelinin doku dağılımı .....	41
2.4.4. Ghrelinin fizyolojik ve biyokimyasal etkileri.....	42
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>49</b>
3.1.Çalışmaya alınacak bireylerin belirlenmesi .....	49
3.2. Kan alma ve serum hazırlama.....	50
3.3. İnsülin direncinin belirlenmesi .....	50
3.4. Vücut kitle indeksi hesaplanması .....	50
3.5. Kullanılan cihazlar ve kitler .....	51
3.6. Yöntemler .....	51
3.6.1. Melatonin, leptin ve ghrelin ölçümü.....	52
3.6.2. Çalışma grubuna uygulanan rutin biyokimyasal testler .....	61
3.7. Verilerin Analizi.....	63
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>65</b>
4.1. Gece ve Gündüz Gruplarının Melatonin, Leptin, Ghrelin, Açlık Kan Şekeri, İnsülin, HOMA, Kolesterol, Trigliserid, HDL ve LDL Düzeyleri ...	65
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>81</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>91</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>93</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>125</b>
EK-1. Yerel Etik Kurul Onay Formu .....	126
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu .....	128

	<b>Sayfa</b>
EK-3. Olgu Rapor Formu.....	132
ÖZGEÇMİŞ.....	133



## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. WHO metabolik sendrom tanı kriterleri .....	5
Çizelge 2.2. NCEP-ATPIII metabolik sendrom tanı kriterleri.....	6
Çizelge 2.3. AACE MetS tanı kriterleri .....	7
Çizelge 2.4. IDF metabolik sendrom tanı kriterleri .....	8
Çizelge 2.5. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, metabolik sendrom çalışma grubu metabolik sendrom tanı kriterleri.....	9
Çizelge 2.6. DM tanı kriterleri .....	12
Çizelge 2.7. Abdominal obezite ölçüm kılavuzları .....	13
Çizelge 2.8. WHO obezite sınıflaması .....	14
Çizelge 3.1. Elabscience Melatonin ELISA kiti .....	53
Çizelge 3.2. Melatonin kit standartlarının hazırlanışı .....	54
Çizelge 3.3. DIAsource leptin ELISA kiti.....	56
Çizelge 3.4. Elabscience ghrelin ELISA kiti .....	58
Çizelge 3.5. Ghrelin kit standartlarının hazırlanışı .....	59
Çizelge 4.1. Gece ve gündüz gruplarına ait parametrelerin medyan, minimum ve maksimum değerleri .....	68
Çizelge 4.2. Gece grubu parametrelerine ait spearman's rho korelasyon analiz çizelgesi .....	73
Çizelge 4.3. Gündüz grubu parametrelerine ait spearman's rho korelasyon analiz çizelgesi .....	79

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Metabolik sendromun dünya çapındaki prevalansı .....	10
Şekil 2.2. İnsülin direnci ve dislipidemi ilişkisi .....	14
Şekil 2.3. Yağ dokusundaki ROS üretiminin metabolik sendroma etkisi .....	18
Şekil 2.4. Melatoninin kimyasal yapısı .....	19
Şekil 2.5. Gün içerisinde plazma melatonin düzeylerinin değişimi .....	20
Şekil 2.6. Melatonin sentez ve yıkımı .....	21
Şekil 2.7. Melatoninin fizyolojik etkileri .....	29
Şekil 2.8. Leptin reseptör izoformları (EC- ekstrasellüler alan, TM-transmembran alanı) .....	32
Şekil 2.9. Leptinin santral ve periferik nöroendokrin etkileri .....	34
Şekil 2.10. Leptinin immün-kompetan hücre aktivasyonundaki rolü .....	36
Şekil 2.11. Leptin ve insülinin beslenme ve enerji dengesi üzerine etkileri .....	38
Şekil 2.12. Glukozun periferik organlardaki metabolizmasının leptin ve insülin ile düzenlenmesi .....	39
Şekil 2.13. İnsan Ghrelin molekülünün yapısı .....	40
Şekil 2.14. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri	43
Şekil 2.15. Hipofizden salınan büyüme hormonu regülasyonu .....	44
Şekil 2.16. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbiri ile ilişkisi .....	46
Şekil 3.1. Absorbansa karşı Melatonin konsantrasyon standart eğrisi	55
Şekil 3.2. Absorbansa karşı Leptin konsantrasyon standart eğrisi	58
Şekil 3.3. Ghrelin standart dilüsyonu	60
Şekil 3.4. Absorbansa karşı Ghrelin konsantrasyon standart eğrisi	61
Şekil 4.1. Gündüz ve gece gruplarına ait serum melatonin değerleri box-plot grafikleri.....	68

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 4.2. Gündüz ve gece gruplarına ait serum leptin değerleri box-plot grafikleri.....	68
Şekil 4.3. Gündüz ve gece gruplarına ait serum ghrelin değerleri box-plot grafikleri.....	69
Şekil 4.4. Gündüz ve gece gruplarına ait serum açlık kan şekeri değerleri box-plot grafikleri.....	69
Şekil 4.5. Gündüz ve gece gruplarına ait serum insülin değerleri box-plot grafikleri.....	70
Şekil 4.6. Gündüz ve gece gruplarına ait serum insülin direnci değerleri box-plot grafikleri.....	70
Şekil 4.7. Gündüz ve gece gruplarına ait serum kolesterol değerleri box-plot grafikleri.....	71
Şekil 4.8. Gündüz ve gece gruplarına ait serum trigliserid değerleri box-plot grafikleri.....	71
Şekil 4.9. Gündüz ve gece gruplarına ait serum HDL değerleri box-plot grafikleri.....	72
Şekil 4.10. Gündüz ve gece gruplarına ait serum LDL değerleri box-plot grafikleri .....	72
Şekil 4.11. Gece grubu leptin ve insülin arasındaki korelasyon grafiği .....	77
Şekil 4.12. Gece grubu melatonin ve HDL arasındaki korelasyon grafiği .....	77
Şekil 4.13. Gece grubu Trigliserid ve HOMA arasındaki korelasyon grafiği.....	78
Şekil 4.14. Gündüz grubu HOMA ve melatonin arasındaki korelasyon grafiği..	77
Şekil 4.15. Gündüz grubu melatonin ve insülin arasındaki korelasyon grafiği ..	78

**RESİMLERİN LİSTESİ**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
Resim 3.1. ELISA Yöntemi .....	52



## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklamalar

<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>GSH</b>	Redükte Glutatyon
<b>SOD</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>GSH-Px</b>	Glutatyon Peroksidaz
<b>GSH-R</b>	Glutatyon Redüktaz
<b>GST</b>	Glutatyon-S-transferaz
<b>NAT</b>	N-asetil transferaz
<b>ONOO<sup>·</sup></b>	Peroksinitrit Radikali
<b>OH<sup>·</sup></b>	Hidroksil Radikali
<b>ROO<sup>·</sup></b>	Peroksil Radikali
<b>NO</b>	Nitrikoksit
<b>NOS</b>	Nitrikoksit sentaz
<b>L-NAME</b>	N-nitro-L-arginine methyl ester

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

<b>AACE</b>	Amerikan Klinik Endokrinoloji Topluluğu
<b>Apo-A1</b>	Apolipoprotein A1
<b>ApoB</b>	Apolipoprotein B
<b>ARC</b>	Arcuat Nukleus
<b>CETP</b>	Kolesterol ester transfer protein
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>DKB</b>	Diyastolik kan basıncı
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EGIR</b>	Avrupa İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu
<b>GHRH</b>	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
<b>GIR</b>	Glucose insulin ratio



**Kısaltmalar****Açıklamalar**

<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>HOMA-IR</b>	Homeostasis model assesment of insulin resistance
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IDF</b>	Uluslar arası diabet federasyonu
<b>IGF-1</b>	Insulin like growth factor-1
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalık
<b>KVH</b>	Kariyovasküler hastalık
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>MetS</b>	Metabolik Sendrom
<b>METSAR</b>	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
<b>ML1</b>	Melatonin tip 1 reseptörü
<b>ML2</b>	Melatonin tip 2 reseptörü
<b>ML3</b>	Melatonin tip 3 reseptörü
<b>NAFLD</b>	Nonalcoholic fatty liver disease
<b>NASH</b>	Nonalcoholic steato hepatitis
<b>NCEP-ATP III</b>	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
<b>OGTT</b>	Oral glukoz tolerans testi
<b>PKOS</b>	Polikistik over sendromu
<b>PVN</b>	Periventriküler nukleus
<b>QUICKI</b>	Quantitative insulin sensitivity check index
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>SCN</b>	Suprakiazmatik nukleus
<b>SKB</b>	Sistolik kan basıncı
<b>SSS</b>	Santral sinir sistemi
<b>T2DM</b>	Tip 2 diabetes mellitus
<b>TEKHARF</b>	Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri çalışması
<b>TURDEP</b>	Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması
<b>TG</b>	Trigliserid

**Kisaltmalar**

**VKİ**

**VLDL**

**WHO**

**Açıklamalar**

Vücut kitle indeksi

Very low density lipoprotein

Dünya Sağlık Örgütü



## 1.GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS) etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri topluluğudur. Çok eskiden beri bilinmesine ve değişik isimlerle tanımlanmasına rağmen henüz herkesin kabul edebileceği kesin tanı kriterleri ortaya konamamıştır [1]. MetS ülkemizde ve dünyada her geçen gün daha fazla insanı etkileyen bir modern yaşam hastalığıdır. MetS gelişiminde hareketsiz yaşam tarzı, özellikle fast food ağırlıklı beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerle birlikte kalıtsal faktörler de rol oynar [2].

MetS'un saptanmasında kullanılan farklı organizasyonlarca oluşturulmuş farklı tanımlamalar mevcuttur. Klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edileni Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) MetS tanımlamasıdır [3, 4]. Bunun yanı sıra ülkemizde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu MetS tanı kriterlerini içeren bir kılavuz yayınlamıştır [1].

Pineal bezde triptofandan sentezlenen melatonin, hem güçlü bir antioksidan, hem de metabolik regülasyonda önemli bir hormondur. MetS'da görülen obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi bozukluklarda melatoninin iyileştirici etkileri olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır [5]. Melatonin sentezi ışık tarafından kontrol edilir ve serum düzeyleri gece 01.00-05.00 saatleri arasında maksimum düzeylere ulaşır [6].

Leptin, Zhang ve ekibi tarafından keşfedilmiş olan, obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünüdür. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan çalışmalar sonucunda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde leptinin çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [7].

28 aminoasitten oluşan ghrelin, başlıca mide ve duodenum olmak üzere birçok dokuda üretilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda ghrelinin insanlarda enerji dengesi, büyüme, besin alımı gibi birçok biyolojik fonksiyonu üzerine etkisi olduğu

anlaşılmıştır. Gastrik motilite ve asit salınımını artırarak glukoz homeostazında rol oynar [8-11].

Enerji dengesinin önemli düzenleyicilerinden biri olan leptinin periferik ya da merkezi yolla uygulanmasıyla enerji harcanmasının arttığı ve iştahın azaldığı gözlenmiştir. Ghrelin ise genellikle leptinin bu etkilerine zıt yönde çalışır [12]. İştah artırıcı etkisi olduğu bilinen ghrelinin karbonhidrat kullanımını artırıp yağ kullanımını azalttığı bilinmektedir. Böylece ghrelin pozitif enerji dengesi yönünde hareket eder. Yani leptin, besin alımını azaltıp, fazla yağ birikimini engellerken; ghrelin besin alımı ve yağ dokusunu artırıcı nitelikte işlev görür [13].

Melatonin ve gece nöbet tutulması, nöbet sıklığıyla ilgili çalışmalar daha önce uluslararası kaynaklarda yer almıştır [14, 15]. Ancak biz çalışmamızda özellikle vücut kompozisyonu karşılaştırması yapmayı düşündük. Melatonin, fazla kilolu ve obez bireylerde nasıl değişiyor, bu kişileri nöbet tutmak nasıl etkiliyor gibi faktörleri çalışmamızda göstermeyi planladık. Bu amaçla gece nöbet tutan sağlıklı gönüllülerden oluşan çalışma grubumuzda melatonin, leptin, ghrelin ve metabolik sendrom tanı kriterlerine ait parametreleri tayin ettik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir [1]. Sendrom X, insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü, uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanan bu metabolik bozukluklar aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar durum, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve üreme bozuklukları gibi bazı ek hastalıklarla da ilişkilidir [5, 16-19].

Birçok araştırmacı, MetS'un 21. Yüzyılın en önemli sağlık problemi olduğunu düşünmektedir [20]. Son 20 yılda, obezite ve diyabet prevalansındaki global artışla yakından ilişkili olarak, MetS'lu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiş ve dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [21]. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bile, MetS'un, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırdığı bilinmektedir [17, 20, 22]. Aynı zamanda tip 2 diabetes mellitus (T2DM), miyokard enfarktüsü (MI) ve serebrovasküler hastalıklar için de ciddi bir risk faktörüdür [23].

#### 2.1.1. Metabolik sendromun tarihçesi

Kylin Eskin 1923 yılında hipertansiyon, hiperglisemi, obezite ve hiperüriseminin birlikteliği ile oluşan bir sendromu tanımlamıştır [24]. Hipertansiyon-hiperürisemi-hiperglisemi birlikteliğini bir sendrom olarak tanımlayan ilk kişi Kylin'dir. Fransız hekim Jean Vague, 1947'de 'bedenin şişmanlığından çok yağın bedendeki dağılımı önemlidir' diyerek "android" ve "genoid" tipi şişmanlığı tanımlamıştır. Vague'ye göre android tip yani elma tipi şişmanlık (abdominal şişmanlık) kronik hastalıklarla daha ilişkili, genoid tip yani armut tipi şişmanlık (kalçada yağ birikimi) ise daha az ilişkilidir. Vague bunu 1950'li yıllarda söylemesine karşın önemi ancak 1980'lerde anlaşılmış ve abdominal obezitenin DM ve KVH ile ilişkisi tartışılmaya başlanmıştır [25]. 1966'da Camus gut, DM ve hiperlipidemiye metabolik trisendrom olarak isimlendirmiştir. Albrink ve Meighs plazma trigliserid (TG) ve daha az

oranda kolesterol düzeylerinin yağlanma ile ilişkisini vurgulamıştır [26]. 1967'de Avogaro ve Crepaldi hiperlipidemini, obezitenin ve diyabetin birlikte bulunmasına pluri-metabolik sendrom adını vermiştir, pluri-metabolik sendromlu bazı vakalarda hipertansiyon ve kalp hastalığının bulunabildiği gösterilmiştir [27]. 1968'de Mehnert ve Kuhlmann gelişmiş ülkelerdeki yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları sonucu oluşan metabolik anormalliklere refah sendromu adını vermişlerdir [28]. 1973 yılında Hanefield bu grup bozuklukların bulunduğu kişilerde ateroskleroz riskinin arttığını vurgulamıştır. MetS tanımlamasını ilk olarak 1981 yılında Hanefield ve Leonhardt yapmışlardır. Bu tanımlamaya göre metabolik sendrom: "obezite, hiperlipoproteinemi, diyabet, gut, hipertansiyon kriterlerinin artmış iskemik kardiyovasküler hastalık, karaciğer yağlanması veya kolelitiazis" ile birlikte görülmesidir. MetS'un karakteristiklerinin beraber görülmesi (örneğin DM ve hipertansiyon) uzun yıllar önce dikkat çekmesine rağmen, bu durumun ilk kez bir sendrom olarak adlandırılması Reaven tarafından 1988 yılında gerçekleştirilmiştir ve kendisi bu sendroma "sendrom X" adını vermiştir [29, 30]. Bu tarihten sonra, çeşitli araştırmacılar tarafından konuya eklemeler yapılmasına rağmen kriterler ortaya konmamıştır. 1989 yılında Kaplan; glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon üçlüsüne santral obeziteyi ekleyerek ölümcül dördü kavramını tanımlamıştır. 1991 yılında De Fronzo ve Ferrannini, 1992 yılında Haffner insülin direncini doğrudan ifade etmiştir. Son 10 yıl içerisinde metabolik sendrom tanımı ile ilgili ve sendrom olup olmadığı konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO), DM konusundaki bir raporunda 1998 yılında bu konudaki ilk adımı atmıştır [29].

### **2.1.2. Metabolik sendrom tanı kriterleri**

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişimini artıran bazı risk faktörlerinin bir arada bulunmasının önemini vurgulayan bir tanımdır. Dünya genelinde neredeyse epidemik hale gelen MetS'un kolayca saptanabilmesi amacıyla birçok kılavuz oluşturulmuştur [31]. En önemlileri Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu (EGIR), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III), Amerikan Klinik Endokrinoloji Topluluğu (AACE) ve Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF) olmakla birlikte, klinik pratikte en çok tercih edileni NCEP-

ATPIII MetS tanımlamasıdır [19, 32, 33]. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipit bozuklukları oluşturmaktadır.

MetS tanımlamalarından ilki 1998 yılında WHO tarafından yapılmıştır. Bu tanımlamada Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) esas alınmıştır ve normal OGTT varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. Buna göre mutlaka bulunması gereken insülin direncini gösteren T2DM veya glukoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, albuminüri ve hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gereklidir. Bu tanımlama hem diyabeti olan, hem de diyabeti olmayan bireyleri bir arada kapsamaktadır ve kriterler arasında mikroalbuminüri de yer almaktadır [3].

Çizelge 2.1. WHO metabolik sendrom tanı kriterleri

<b>Aşağıdakilerden en az biri ile insülin direnci tanısı;</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bozulmuş açlık glukozu</li> <li>➤ Bozulmuş glukoz toleransı</li> <li>➤ Aşikar DM</li> </ul>
<b>Ve aşağıdakilerden en az ikisi;</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hipertansiyon (Kan basıncı<math>\geq</math>140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)</li> <li>➤ Trigliserid<math>\geq</math>150 mg/dL</li> <li>➤ HDL-K erkekte<math>&lt;</math>35 mg/dL, kadında<math>&lt;</math>39 mg/dL</li> <li>➤ Vücut kitle indeksi <math>&gt;</math>30 kg/m<sup>2</sup> veya bel-kalça oranı erkekte<math>&gt;</math>0,9, kadında<math>&gt;</math>0,85</li> <li>➤ Mikroalbuminüri (idrar albümin atılımı<math>\geq</math>20 <math>\mu</math>g/dk veya albümin/kreatinin oranı<math>\geq</math>30 mg/g)</li> </ul>

WHO kriterlerinden sonra 1999 yılında EGIR (European Group for Study of Insulin Resistance) tarafından bu kriterlere benzer bir sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflama diyabetik olmayan bireylerde kullanılmak üzere değiştirilmiştir. İnsülin direncini belirlemek için açlık insülin düzeyinin kullanımı ve bozulmuş glukoz toleransı yerine bozulmuş açlık glukozu kullanımı önerilmiştir [19]. Açlık hiperinsülinemisine

ek olarak bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü veya abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir [32].

2001 yılında NCEP 'in hazırladığı Üçüncü Erişkin Tedavi Panelinde (ATP III), WHO ve EGIR kriterlerinden daha kullanışlı bir tanımlama yer almaktadır (Çizelge 2.2). ATP III kılavuzunun kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için mikroalbuminüri, plazma insülin düzeyleri ve insülin rezistansının tayinine ve glukoz tolerans testine gerek yoktur. Açlık kan şekerinin 110 mg/dL'den büyük olması yeterli bir kriterdir. Bu tanımlamada, insülin rezistansı olduğu halde açlık kan şekeri normal olan az sayıda vakanın gözden kaçması gibi bir durum olabilir [34]. NCEP ATP III, OGTT yi gerekli görmemesi ve açlık kan şekerini temel alması nedeniyle daha pratiktir [35].

Çizelge 2.2. NCEP-ATPIII metabolik sendrom tanı kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Abdominal Obezite (Bel çevresi)	
➤ Erkek	>102 cm
➤ Kadın	>88 cm
Trigliserid düzeyi	≥150 mg/dl
Düşük HDL-K düzeyleri	
➤ Erkek	<40 mg/dL
➤ Kadın	<50 mg/dL
Artmış kan basıncı	≥130/85 mmHg
Artmış açlık kan şekeri	≥110 mg/dL

2003 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) tarafından yayımlanan bildiride farklı kriterlerle bir tanımlama yapılmıştır. Bu kriterler WHO ve



ATP III'ün bir karışımı şeklindedir ancak tanı için risk faktörlerinin sayısı belirtilmemiş ve tanı klinik karara bırakılmıştır [36].

Çizelge 2.3. AACE MetS tanı kriterleri

➤ Bozulmuş Açlık Glukozu veya Bozulmuş Glukoz Toleransı (DM hariç)
➤ Trigliserid $\geq 150$ mg/dL
➤ Obezite VKİ $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>
➤ HDL Erkek $< 40$ mg/dL Kadın $< 50$ mg/dL
➤ Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg
İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom için diğer risk faktörleri;
➤ DM, HT ve KKH için aile öyküsü
➤ Polikistik over sendromu
➤ İleri yaş
➤ Sedanter yaşam tarzı
➤ DM ve insülin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak

Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerinin tariflendiği, global bir kılavuz yayınlamıştır. IDF'ye göre MetS tanısı koyabilmek için mutlaka abdominal obezite olmalı ve yüksek TG, düşük HDL-K, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi abdominal obeziteye eşlik etmelidir. Kılavuzun getirdiği en önemli yenilik, farklı etnik gruplar için farklı abdominal obezite tanımlarının yapılmış olmasıdır. Avrupalılarda bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde bel çevresinin 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japonlarda ise bel çevresinin erkeklerde 90 cm, kadınlarda 85 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmiştir. Açlık kan glukozu sınırı 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye çekilmiş ve açlık kan glukozu 100 mg/dL'nin üzerinde olan hastalara 2 saatlik OGTT önerilmiştir. IDF'ye göre, trigliserid için 150 mg/dL; HDL-K için erkeklerde 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL; sistolik kan basıncı (SKB) için 130 mm/Hg, diyastolik kan basıncı (DKB) içinse 85 mm/Hg sınır değerler olarak kabul edilmiştir [19].

Çizelge 2.4. IDF metabolik sendrom tanı kriterleri

<b>Santral Obezite;</b>  Bel Çevresi ➤ Erkek ≥94 cm ➤ Kadın ≥80 cm  İle birlikte aşağıdakilerden en az iki tanesi  (Bel çevresi etnik gruplara göre düzenlenir)	
<b>Açlık Plazma Glukozu</b>	➤ ≥100 mg/dL ➤ Veya daha önce tanı almış T2DM varlığı
<b>Yüksek Trigliserid</b>	➤ ≥150 mg/dL ➤ Veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi
<b>Düşük HDL-K</b>	➤ Erkek < 40 mg/dL ➤ Kadın < 50 mg/dL ➤ Veya spesifik tedavi alıyor olması
<b>Kan Basıncı</b>	➤ ≥130/85 mmHg ➤ Veya ilaç tedavisi altında hipertansiyon

Güney ve Orta Amerikalılar için daha detaylı bilgiler elde edilene kadar Güney Asyalı grubun; Güney-Sahra Afrikalıları, Orta Doğu ve Arap popülasyonu içinse daha detaylı veriler elde edilene kadar Avrupalı grubun verileri kullanılacaktır.

2005 yılında Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute: AHA / NHLBI) tarafından yayınlanan MetS tanı kriterlerinde ise, NCEP- ATP III'deki açlık kan glukozu değeri 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye indirilmiştir [37].

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu ise yayınladığı Metabolik Sendrom Kılavuzunda, MetS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunur. Bu gerekçeyle; insülin direncini

de içeren 1999 WHO MetS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001 NCEP- ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önerir [1].

Çizelge 2.5. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, metabolik sendrom çalışma grubu metabolik sendrom tanı kriterleri

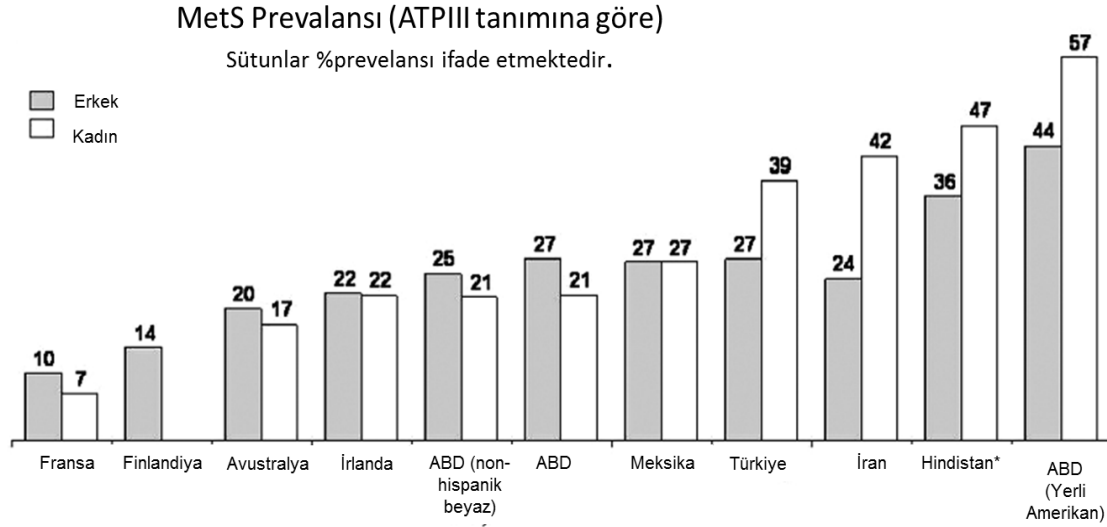
<b>Aşağıdakilerden en az biri:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Diabetes Mellitus</li> <li>➤ Bozulmuş Glukoz Toleransı</li> <li>➤ İnsülin Direnci</li> </ul>
<b>Ve aşağıdakilerden en az ikisi:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hipertansiyon (Kan basıncı &gt; 130/85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)</li> <li>➤ Dislipidemi (Trigliserid &gt; 150 mg/dL veya HDL erkekte &lt; 40 mg/dL, kadında &lt; 50 mg/dL)</li> <li>➤ Abdominal Obezite ( VKİ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi erkekte &gt; 94 cm, kadında &gt; 80 cm )*</li> </ul> <p>* Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.</p>

Bütün bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır [38].

### 2.1.3. Metabolik sendrom prevalansı

Metabolik Sendrom dünya çapında hızla yayılmakta ve özellikle neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri haline gelmektedir [17, 39]. Mevcut kanıtlar, çoğu ülkede yetişkin nüfusun %20-30'unun MetS ile karakterize edilebileceğini göstermektedir [39]. NCEP MetS kriterlerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde MetS prevalansı erkeklerde %33,7, kadınlarda ise %35,4'tür. IDF MetS kriterlerine göre ise ABD'de MetS prevalansı

erkeklerde %39,9, kadınlarda %38,1 olarak saptanmıştır [40]. Yine IDF verilerine göre dünya yetişkin nüfusunun %20-25'i MetS'a sahiptir [41].



\*: Obezite kriteri Hindistan popülasyonuna uygun bel çevresine ayarlanmıştır.

### Şekil 2.1. Metabolik sendromun dünya çapındaki prevalansı [42]

Ülkemizde, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide MetS mevcuttur ve koroner arter hastalığı gelişen bireylerin %53'ü aynı zamanda MetS hastasıdır [1, 43]. 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırmasında (METSAR) ise 4259 birey çalışmaya alınmış, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MetS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu oran kadınlarda %41,1, erkeklerde ise %28,8'dir [44].

#### 2.1.4. Metabolik sendrom bileşenleri

**İnsülin Direnci:** Metabolik Sendrom ilk tanımlandığından beri, patogenezindeki birlikteliğinden dolayı insülin ve insülin direnciyle birlikte değerlendirilmiştir. Bu durum metabolik sendromun bir dönem 'İnsülin Rezistans Sendromu' olarak adlandırılmasına sebep olmuştur [45].

İnsülin, pankreasın langerhans adacıkları  $\beta$  hücreleri tarafından üretilen, 6000 dalton molekül ağırlığında, polipeptid yapıda bir hormondur. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri en belirgin olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda gözlenir [46, 47].

Normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insülinin gerek duyulduğu durumlara insülin direnci denmektedir [48]. Metabolik yönden insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir [49].

Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve T2DM'li hastalarda %60-75 oranında insülin direnci görülür [1].

İnsülin direncinin hesaplanması için klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA-IR (homeostasis model assesment) formülüdür. GIR (glucose insulin ratio) ve QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) de insülin direncini değerlendirmede kullanılan diğer formüllerdir [50-52].

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülini } (\mu\text{u/mL}) \times \text{Açlık plazma glukozu } (\text{mg/dL}) / 405$$

$$\text{GIR} = \text{Açlık plazma glukozu } (\text{mg/dL}) / \text{Açlık insülini } (\mu\text{u/mL})$$

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{açlık insülini } (\mu\text{u/mL}) + \log \text{açlık plazma glukozu } (\text{mg/dL})]$$

Bu indeksler için eşik değerleri toplumlara göre farklılık göstermektedir [50, 52]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Türk toplumu için HOMA-IR eşik değerini 2,7 olarak bildirmiştir. 2,7'nin üzeri değişik derecelerde insülin direncini yansıtır [1].

Diabetes Mellitus: DM yaklaşık 200 milyon kişiyi etkileyen, dünyadaki en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve gelişmiş ülkelerde 4.-5. sıradaki ölüm nedenidir [53]. DM; insülin eksikliğinden, insülinin etkisinin bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik ve endokrinolojik bozukluktur [54].

Her ne kadar T2DM'si olan hastaların tümünde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı MetS'un tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar DM gelişme riski artmıştır ve bu

hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır. Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir [1].

Çizelge 2.6. DM tanı kriterleri [53]

➤ HbA1C $\geq$ %6,5 (DCCT verilerine göre standardize edilmeli)* veya
➤ Açlık plazma glukozu $\geq$ 126 mg/dL* (açlık için en az 8 saat kalori alımı olmamalıdır) veya
➤ 75 gram oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dL* veya
➤ Hipergliseminin klasik semptomları olan veya hiperglisemik krizde olan bir kişide rastgele plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dL

\*Test sonuçları aynı test veya başka bir testle konfirme edilmelidir. (DCCT: Diabetes Control and Complications Trial/ Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması)

**Obezite:** Obezite, dünya çapında genişleyen bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütüne göre, dünyada obezite 1980’den 2008 yılına kadar iki katına çıkmıştır. 2008 yılında dünya çapında obez yetişkin sayısı 1,5 milyardır [55]. Ülkemizde de durum farklı değildir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından Sağlık Bakanlığı’nın sahada lojistik işbirliği ile gerçekleştirilen “Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 2 (TURDEP-2)” saha araştırması Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmış ve Türkiye’de obezite sıklığı %32 bulunmuştur. 1998’de yapılan TURDEP-1 ile karşılaştırıldığında ülkemizde obezite sıklığı 12 yılda %44 artış göstermiştir [56].

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, metabolik sendroma paralel şekilde sıklığı tüm dünyada giderek artan ve yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Obezitenin sınıflandırılmasında Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Kg cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölümü VKİ’ni verir. Abdominal obezite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki bulunması nedeniyle VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün de vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür [57]. Abdominal obezite, insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik

Sendrom Çalışma Grubu'na göre her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak VKİ yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve sipina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir [1].

Framingham kalp çalışması da dahil bazı çalışmalarda konjestif kalp yetersizliği gelişiminde fazla kilo ve obezitenin önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür [58].

**Dislipidemi:** Metabolik sendrom tanı kriterlerinden ikisi olan yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri direk olarak dislipidemiyle ilişkilidir. Metabolik sendromda görülen aterojenik dislipidemi veya aterojenik lipoprotein fenotipi serumda TG ve apolipoprotein B (apo B) yüksekliği, küçük yoğun dansiteli LDL (SD-LDL) partiküllerinde artış ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma ile karakterizedir [59]. LDL kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe TG düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Bu durum kardiyovasküler hastalık riskini artırır [1]

Çizelge 2.7. Abdominal obezite ölçüm kılavuzları

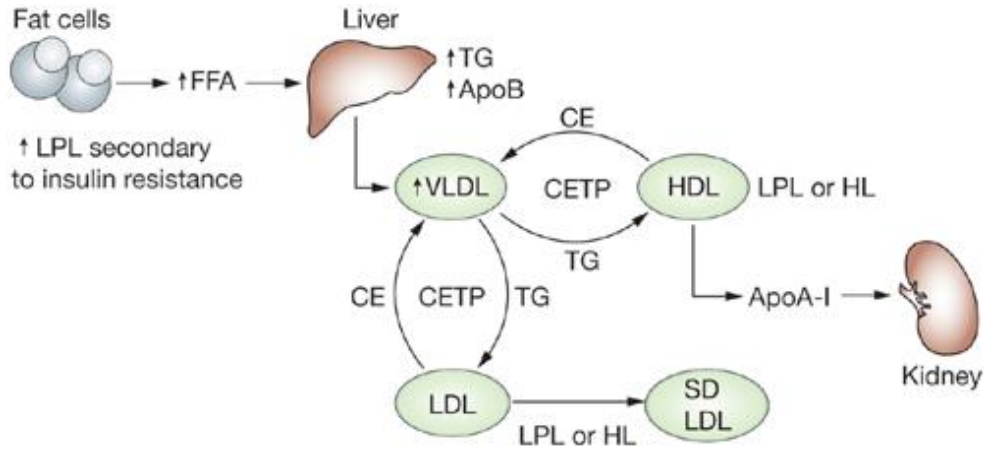
Kılavuz	Kullanılan Ölçüm	Abdominal Obezite Tanımı
<b>Amerikan Kalp Derneği, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü</b>	Bel Çevresi	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kadın &gt; 88 cm</li> <li>➤ Erkek &gt; 102 cm</li> </ul>
<b>IDF (Farklı etnik gruplar için farklı değerler mevcuttur)</b>	Bel Çevresi	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kadın &gt; 80 cm</li> <li>➤ Erkek &gt; 90 cm</li> </ul>
<b>WHO</b>	Bel/Kalça Oranı	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kadın &gt; 0,85</li> <li>➤ Erkek &gt; 0,9</li> </ul>

Dislipidemi, DM ve hipertansiyon oluşumunu destekleyen önemli bir faktördür. İlerlemiş ateroskleroz durumunda, dislipidemi ile beraber trombosit agregasyonu ve endotel disfonksiyonu artmakta, aterosklerotik vasküler hastalık riski yükselmektedir [60].

İnsülin direnci ile beraber artmış ve non-adipoz dokulara yönelmiş serbest yağ asitleri nedeniyle, trigliserid sentezi ve karaciğerden serbestleşen çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) miktarı artar ve böylece Apo B yıkımı azalır, üretimi artar. Ayrıca TNF- $\alpha$  artışı ve adiponektin azalması hepatik VLDL artışına neden olur. VLDL iki ayrı metabolik olayda kullanılarak, HDL-K seviyesinin düşmesine ve SD-LDL parçacıklarının oluşmasına neden olur. Her iki metabolik yolda da önemli rol oynayan molekül, kolesterol ester transfer proteindir (CETP). CETP ile HDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG HDL-K içine taşınır. Yapısındaki TG miktarı artan HDL-K, karaciğerde hepatik lipaz ile parçalanır, ayrılan apolipoprotein A1 (Apo-A1) renal yolla atılır. HDL-K partiküllerinin katabolizmasının artması sonucunda HDL-K seviyeleri düşer. Spesifik olarak azalan HDL-K molekülü HDL2- K'dır.

Çizelge 2.8. WHO obezite sınıflaması

Grup	VKi (kg/m <sup>2</sup> )
➤ Normal altı (zayıf)	➤ <18,5
➤ Normal	➤ 18,5-24,9
➤ Kilolu	➤ 25-29,9
➤ Obez	➤ >30
✓ Sınıf 1	✓ 30-34,9
✓ Sınıf 2	✓ 35-39,9
✓ Sınıf 3	✓ $\geq$ 40



Şekil 2.2. İnsülin direnci ve dislipidemi ilişkisi [61]



Non-Alkolik Yağlı Karaciğer: Karaciğer yağlanması başlı başına bir hastalık olarak ele alınması, 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun “Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)” ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır. NASH sıklığı, tüm dünyada artan metabolik sendrom sıklığına paralellik göstermektedir. Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermemesi nedeniyle yeni bir tanımlama olan “Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)” kavramı ön plana çıkmıştır. Non alkolik karaciğer yağlanması, günde 20 gramdan fazla alkol tüketimi ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan kişilerde histopatolojik olarak karaciğer ağırlığının %5 ile %10’undan fazlasında yağ depolaması bulunması şeklinde tanımlanmaktadır [62, 63].

İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit) hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler. Obezlerin %75’inde hepatosteatoz, %20’sinde steatohepatit, %2’sinde siroz gözlenir [1].

Hipertansiyon: Hipertansiyon çok yaygın bir halk sağlığı problemidir. 2000 yılı verilerine göre tüm dünyadaki erişkin nüfusunda hipertansiyon sıklığı %26,4 olup, 2025 yılında bu oranın %29,2’ye çıkacağı tahmin edilmektedir. Dünyadaki her 8 ölümden birisi hipertansiyon nedeniyle olmaktadır ve dünyada en sık ölüm nedeni olarak birinci sıradadır [64].

Esansiyel hipertansiyonu olan, karbonhidrat metabolizması normal kişilerde yapılan araştırmalarda, insülin direnci saptanmıştır. Yine hipertansiyonlu hastaların %50 kadarında hiperinsülinemi bulunduğu tespit edilmiştir. Hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler cevabı vazokonstrüksiyon yönüne kaydırarak ve sodyum tutulumuna yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olur. İnsülin ve İnsülin Like Growth Factor-1 (IGF-1) damardaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açtığından, damar duvarları kalınlaşıp bu riskin daha da yükselmesine sebep olur. Damar lümeninde daralmalar perifer damar direncini artırır ve hipertansiyon ortaya çıkar [65].

Metabolik sendromlu hastaların kan basıncı değerlerinin sistolik 130 mmHg'nın, diyastolik ise 85 mmHg'nın altısında olması hedeflenir [66]. Bu hedef değerlere ulaşmak için öncelikle yaşam tarzı değişikliklerine gidilmesi gerekir. Beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri sadece kan basıncını düşürmekle kalmaz, diğer MetS parametrelerinin düzeltilmesine de önemli katkı sağlar [67, 68].

Koroner Arter Hastalığı (KAH): Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite MetS'lu hastalarda %12 iken, MetS'u olmayanlarda bu oran %2,2'dir [1].

MetS kriterlerinin her biri (insülin direnci, HDL düşüklüğü, hipertrigliseridemi, abdominal obezite, hipertansiyon) aslında KAH için bağımsız birer risk faktörüdür. MetS tanısı koymanın asıl amacı KAH riski yüksek kişileri belirlemektir [69, 70].

Polikistik Over Sendromu (PKOS): Üreme çağındaki kadınlarda sık görülen hastalıklardan biridir. PKOS'da obezite, hiperinsülinemi, LH ve androjen düzeylerinde artış, hirsutizm, foliküler atrezi, overlerde büyüme ve kist oluşumu, anovulasyon ve amenore görülür [71].

PKOS'lu hastaların yaklaşık %50-65'i obezdir. %40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM, %35-45 olguda ise insülin direnci görülür. PKOS'lu hastalarda erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır [1].

İnflamasyon: İnflamasyon, ekzojen veya endojen faktörler sonucu gelişen doku ve organ hasarına yanıt olarak ortaya çıkar. Bozulan dengenin yeniden kurulmasını amaçlayan bir süreçtir. Yapılan araştırmalar MetS ve inflamasyon belirteçleri arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir [72].

C reaktif protein (CRP) düzeyleri, abdominal obezite, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ve kan glukozu gibi MetS bileşenleriyle korelasyon gösterir. MetS'lu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde var olan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin

progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir [1].

Endotel Disfonksiyonu: Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. MetS'un klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir [1].

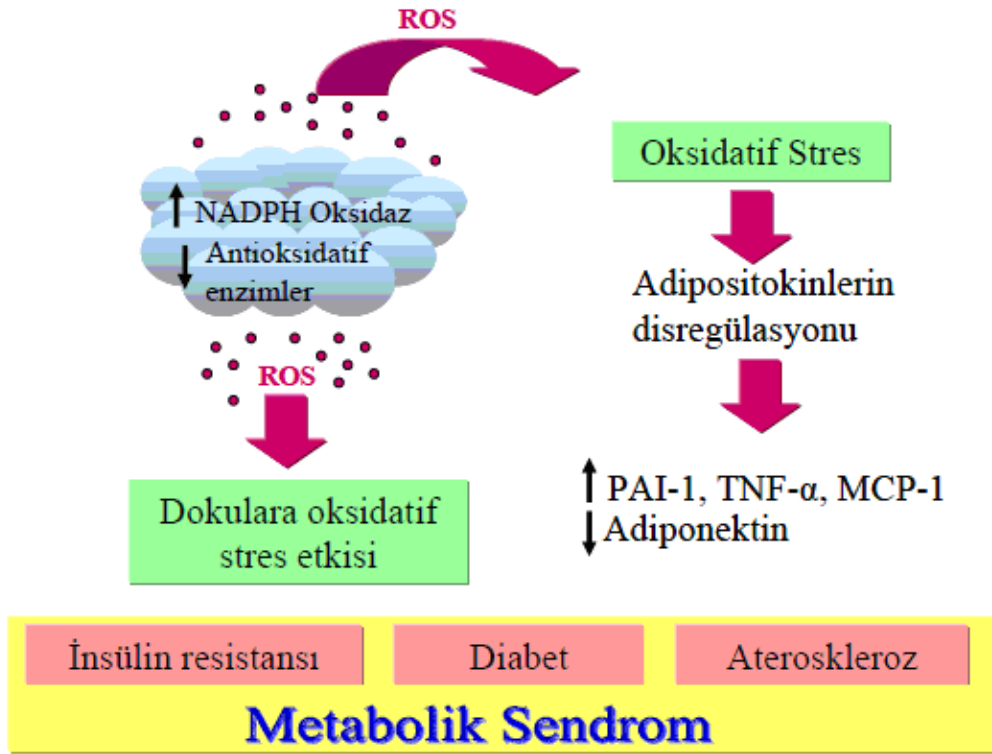
Hiperkoagülabilité: Yapılan çalışmalarla MetS'un bir komponenti olarak hiperkoagülabilité işaret edilmektedir. İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir [73]. İnsülin direnci plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek KAH riskini artırır [1, 74].

### **2.1.5. Metabolik sendromun oksidatif stres ile ilişkisi**

Oksidatif stres prooksidan ve antioksidan faktörlerin prooksidanlardan yana dengesizliği şeklinde tanımlanmıştır. Metabolik sendromda oksidatif ve nitrozatif stresin arttığını gösteren klinik ve deneysel birçok çalışma bulunmaktadır [75-81]. Birikmiş yağda artmış oksidatif stres, obezite ile ilişkili MetS'un en önemli patojenik mekanizmasını oluşturmaktadır. Obezitede birikmiş yağdan periferal kana reaktif oksijen türleri (ROS) sekresyonu artmıştır. Artan bu oksidatif stres, sistemik oksidatif stresi de indükler. Bu durum iskelet kasında ve adipoz dokuda insülin direncine neden olur [82].

Yapılan bazı araştırmalarda %60 oranında fruktozlu yemle beslenen sıçanlarda serumda ve karaciğerde malondialdehit (MDA), lipidhidroperoksit (LOOH) ve proteinkarbonil (PK) düzeylerinin arttığını, glutatyon (GSH), E ve C vitamini düzeyleri ile süperoksitdismutaz (SOD), katalaz, glutatyonperoksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-R) ve glutatyon S transferaz (GST) aktivitelerinin azaldığını bulmuşlardır. Karaciğer dışındaki dokularda da yüksek fruktozlu diyet

uygulaması etkileri üzerine çalışmalar mevcuttur [80, 83-87]. Bu çalışmalarda kalp, aorta, kas dokusu ve böbreklerde yüksek fruktozlu diyet ile oksidatif stresin geliştiği ve metabolik sendroma yol açtığı gösterilmiştir [79, 83, 85, 88, 89].



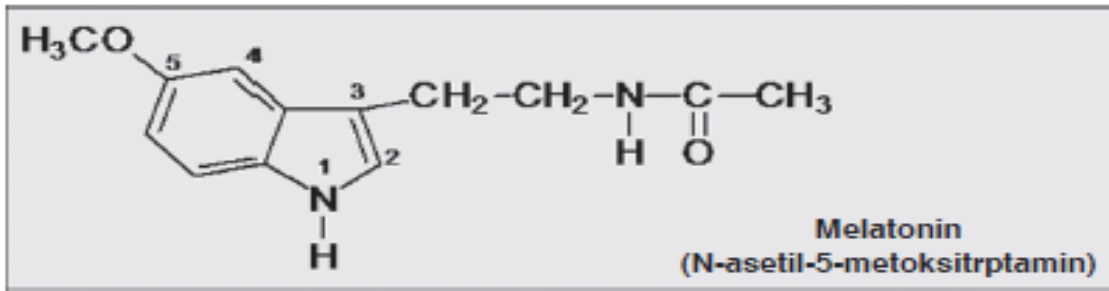
Şekil 2.3. Yağ dokusundaki ROS üretiminin metabolik sendroma etkisi [82]

## 2.2. Melatonin

Pineal bez MÖ 3. Yüzyılda İskenderiyeli bir anatomist olan Herofilus tarafından bulunmuştur. Pineal bezin yapısını bulan ise Fransız filozof Descartes olmuş ve pineal bezi 'ruhun tahtı' olarak tanımlamıştır. Lerner ve arkadaşları 1958'de melatoninin pineal bezden salgılandığını keşfetmişlerdir. İlk olarak keşfedilen fonksiyonu balık ve amfibilerde deri rengini açıcı olmasıdır ve bu nedenle "melanophorecontracting hormon" olarak adlandırılmıştır [90, 91] Fakat deri rengini değiştirici etki memelilerde görülmediğinden bu özellik çok fazla ilgi çekmemiştir. 1980 yılında Lewy ve arkadaşları ışığın melatonin sekresyonunu baskıladığını bulmuşlardır [92]. Sirkadiyen ritmi etkilediğinin gösterilmesiyle birlikte melatonin, daha çok ilgi çekmeye başlamış ve çok sayıda fonksiyonun olduğu gösterilmiştir [93].

### 2.2.1. Melatoninin yapısı ve sentezi

Esansiyel bir aminoasit olan L-triptofan'dan üretilen melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) [94, 95], memelilerde pineal bezin yanı sıra over, lens, kemik iliği hücreleri ile safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanan bir hormondur [96]. Retinada sentezlenen melatonin, fotoreseptörlerdeki gece-gündüz (karanlık-aydınlık) değişimlerine karşı retina tarafından verilecek yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. Gastrointestinal sistemde enterokromofin hücrelerde sentezlenerek, post-prandial olarak dolaşıma katılmakta ve öğün sonrası kan şekeri düzeylerine etki etmektedir. Safrada sentezlenen melatoninin ise safra yollarını safra asitlerinin oksidatif hasarına karşı koruma görevi vardır [97].

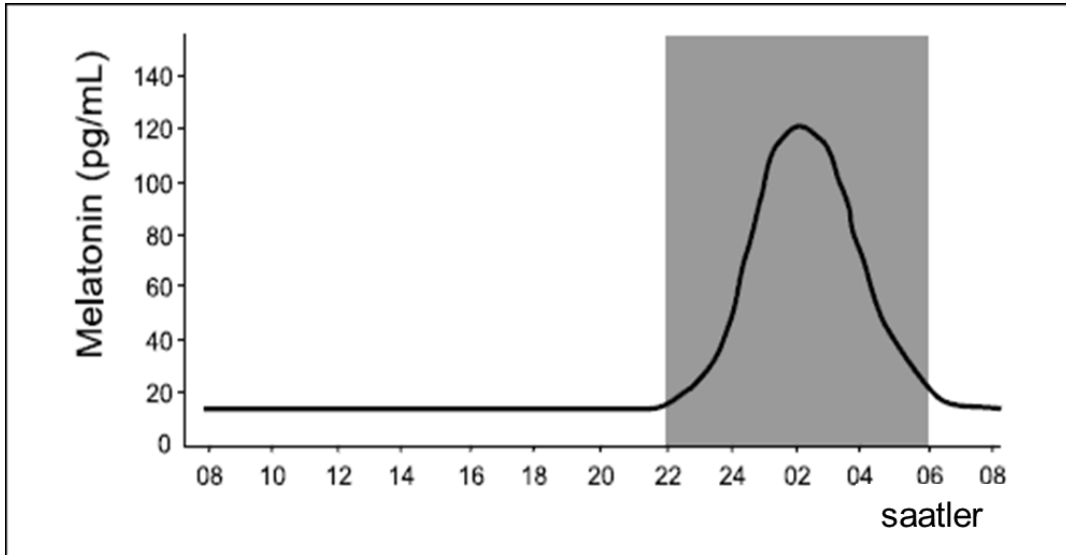


Şekil 2.4. Melatoninin kimyasal yapısı [98]

Pineal bezde melatonin sentezinin kontrolü ışık tarafından yapılır [6]. Pineal bez tarafından plazmadan alınan triptofan melatonin sentezinin başlangıç maddesidir. Pineal bez ve sistemik dolaşım arasında kan-beyin bariyeri bulunmadığından kandaki triptofan pineal bez tarafından kolaylıkla alınabilmektedir [99]. Melatonin sentezinin ilk basamağında pinealositler içine alınan triptofan, N-asetiltransferaz (NAT) tarafından N-asetil serotonine dönüştürülür. N-asetil serotonin ise hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) aracılığı ile melatonine dönüşür. Melatonin sentezinin düzenlenmesi öncelikli olarak karanlığa bağlıdır. Pineal bezde sentezlenen melatonin pineal bezin endokrin hücreleri olan pinealositlerden hızla salgılanmaktadır [100]. NAT aktivitesi spesifik c-AMP bağımlı transkripsiyon faktörleri ve fotoperiyodik şartlardan etkilenmektedir. Işık varlığında, retinadan başlayan nöronal uyarılar, hipotalamusta suprakiazmatik nukleus (SCN) ve diğer hipotalamik yapılara aktarılır. Uyarı SCN ve periventriküler nukleus (PVN) aracılığı ile superior servikal gangliyonu geçer. İnsanda karanlığın başlaması ile postganglionik sempatik liflerden salgılanan noradrenalin esas olarak  $\beta$ 1

reseptörlere bağlanarak, depolardaki serotonin ve NAT'nin intrasellüler salgılanmasını sağlar. Nöronlarda ve pineal bezdeki biyokimyasal sinyallerin bu döngüsü insanda melatonin sentezini hızlandırır [101]. Gece saat 20.00-23.00 arası yükselmeye başlayan melatonin seviyeleri 01.00-05.00 saatleri arasında en yüksek düzeylere ulaşır ve gündüz düşer. Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyleri gündüz 0-20 pg/mL, gece 20-200 pg/mL olmak üzere ortalama 60-70 pg/mL' dir. Bir günde %80'i gece olmak üzere yaklaşık 30 mg melatonin sentezlenir [97].

Melatonin salgılanmasının azalması veya yokluğu yaşamı tehdit eden bir durum değildir [102]. İlerleyen yaşla birlikte hem pineal bezin kütlesi azalmakta hem de kalsifikasyon meydana gelmektedir. Bu durum yaşla birlikte melatonin düzeylerinin azalmasına yol açar. [102-104]. Melatonin salgılanması yeni doğanda 9-12. haftalarda başlar. 1-3 yaşta en yüksek seviyelere ulaşır, pubertede düşmeye başlar ve sonrasında düşmeye devam eder [105]. Günümüzde gece yapay ışığın kullanılması da salgılanan melatoninin %12,5 civarında azalmasına sebep olmaktadır [102].

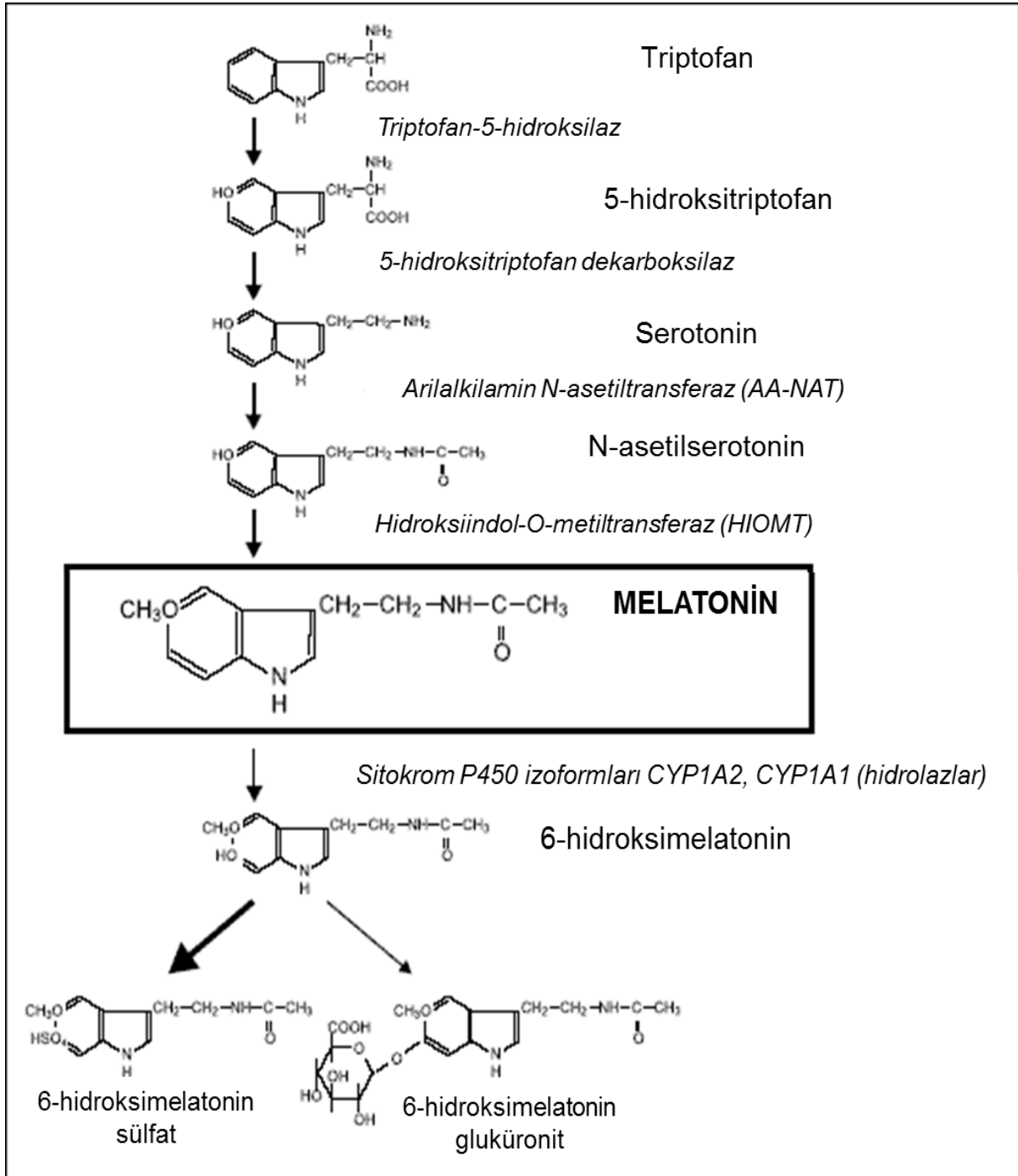


Şekil 2.5. Gün içerisinde plazma melatonin düzeylerinin değişimi [104]

### 2.2.2. Melatonin metabolitleri

Dolaşımdaki melatoninin %60-70 kadarı albumine bağlı olarak taşınır [106, 107]. Melatoninin yarı ömrü 3-45 dakika arasında değişmektedir. Melatonin karaciğerde

metabolize olur ve %92-97 oranında ilk geçiş metabolizmasına uğrar. En önemli metaboliti 6-hidroksimelatoninin konjüge edilerek metabolitleri idrarla atılır. Melatoninin %1'den çok az bir kısmı ise değişmeden atılır [106, 108]. İdrardaki başlıca metaboliti olan 6-hidroksimelatoninin sülfat (6-sülfatoksimelatoninin) konsantrasyonu plazma melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişki gösterir [106-110].



Şekil 2.6. Melatonin sentez ve yıkımı [104]

### 2.2.3. Melatonin reseptörleri ve etki mekanizması

Suya göre lipit çözünürlüğü yüksek olan melatonin bu özelliği sayesinde hücrelere kolayca girebilmektedir ve etkileri sadece membrana yönelik olarak kalmaz. Sulu ortamda kısmen de olsa çözünebilmesi sayesinde de intrasellüler etkileri oluşur. Yapılan çalışmalarda nukleusta yüksek konsantrasyonda melatonin olduğu ve burada spesifik bağlanma noktalarının bulunduğu gözlenmiş ve bu sayede melatoninin steroid hormonlara benzer şekilde nukleustaki moleküler olaylara etkileri olabileceği düşünülmüştür [100, 111].

Melatoninin en spesifik bağlanma bölgeleri, G-protein bağlı reseptör ailesinden olan melatonin reseptör tip 1 (ML1) ve tip 2 (ML2)'dir [5, 6, 104]. İnsanda ML1 reseptörü geni 4. kromozomda bulunan ve 350 aminoasitlik bir gendir [104]. ML1 reseptörlerinin Mel1a (MT1), Mel1b (MT2) ve Mel1c (MT3) olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur. Nöronal ML1 reseptörleri serebellum, hipokampusda yerleşim göstermektedir. Nöronal olmayan ML1 reseptörleri ise serebral ve caudal arterlerde, hipofizeal pars tuberaliste, overyum, ince barsaklar ve böbreklerde yerleşim gösterir [97]. Renal fonksiyon, sirkadiyen ritm, uyku ve üremeden ML1 reseptörlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir [112]. 363 aminoasit içeren ve 11. kromozomda yer alan ML2 reseptörlerinin memeli hücrelerindeki dağılımı net değildir [97, 104]. Melatoninin 3. membran reseptörü olan ML3 ise çok daha az bilinmektedir ve intraoküler basıncın düzenlenmesinde görev alır [104].

Melatonin reseptörleri cAMP, cGMP, inozitoltrifosfat (IP3), diaçilgliserol (DAG), araşidonik asit ve intrasellüler  $Ca^{2+}$  konsantrasyonları gibi birçok ikincil haberciyi regüle eder [6]. ML1 reseptörlerinin G proteinleri aracılığı ile aktive olmasıyla adenilat siklaz inhibe olur ve 3'5' cAMP düzeyleri azalır. ML1 reseptörleri aynı zamanda fosfolipaz aktivasyonu aracılığı ile araşidonat salıverilmesini stimüle etmektedir [112]. ML2 reseptörünün aktivasyonu ise cAMP ve cGMP oluşumunu inhibe eder [104].

Melatonin, etki gösterdiği membran reseptörlerinin yanı sıra orphan nükleer reseptörler alt ailesine mensup olan RZR/ROR reseptörleri aracılığıyla da etki gösterir [104].



#### 2.2.4. Melatoninin fonksiyonları

Melatonin reseptör çeşitliliği sayesinde farklı dokularda farklı işlevler gösterebilmektedir. İşlev ve etkileri arasında kronobiyojik bir faktör olması, mevsimsel ve sirkadien ritmlerin endojen senkronize edicisi olması, antioksidan, immün destekleyici, üreme fonksiyonları düzenleyici etkileri ön plana çıkmaktadır [113]. Bunların yanında melatoninin birçok fizyolojik fonksiyonları yapılan araştırmalar sayesinde açığa çıkarılmıştır.

Melatonin ve Uyku: Yaşamımız güneş ışığı tarafından düzenlenen uyku-uyanıklık döngüsü içerisinde geçer. Uyku-uyanıklık döngüsü pineal bez tarafından sentezlenen melatonin ile düzenlenir. Melatonin salınımının sirkadiyen ritmi suprakiazmatik nukleus (SCN) tarafından kontrol edilir ve ritmin başlıca ayarlayıcısı aydınlık-karanlık döngüsüdür. Melatonin sentezi karanlık ortamda artarken, ışık varlığında baskılanır. Melatonin, SCN'nin uyarılmasını engelleyerek uykunun başlamasına yardımcı olur [114, 115].

Pineal bezden melatonin salgılanma ritmi, normal uyku alışkanlığı saatleri ile senkronizedir. Kan melatonin düzeyleri geceleri gündüze oranla 10 kat daha yüksektir. Uyku bozukluğu olan yaşlılarda, melatonin konsantrasyonu uyku problemi olmayan aynı yaş grubuna göre daha düşük bulunmuştur [116]. Melatoninin uyku üzerine etkilerinin kronobiyotik etkiler olduğu ve damarlarda vazodilatatör etkiye bağlı olarak core temperatürü düşürüp uykuyu indüklediği, uykuya dalış süresini kısalttığı ve uyku kalitesini artırdığı bilinmektedir [98].

Geceleri pineal bezden melatonin salgılanması için uyku gerektiğine dair bir yanlış anlama bulunmaktadır. Oysa melatonin üretimi için gerekli olan uyku değil gece karanlığıdır. Gece vakti dolaşımında melatonin seviyesi yükselmeye başlamakta ve uykuya yol açmaktadır. Melatonin takviyesi, uykusuzluk sorunu olan yaşlılarda, REM uyku düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromu olan kişilerde, gecikmiş uyku fazı sendromu olanlarda, uykusuzluk sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyaljili hastalarda kullanılmaktadır. Vücut uykuda iken tüm hücreler yenilenmekte, bağışıklık sistemi güçlenmekte ve vücut yeniden direnç

kazanmaktadır. Tüm bu işlevlerde melatoninin büyük rolü olduğu düşünülmektedir [117].

Melatoninin Antioksidan Etkileri: Hücreler kendilerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz), vitaminler (A,C ve E vitaminleri) ve glutatyon ile ürik asit gibi moleküllerle bir dereceye kadar koruyabilirler [107]. Melatonin iyi bir antioksidandır ve peroksinitrit (ONOO·), hidroksil (·OH) ve peroksil (ROO·) radikalleri gibi toksik serbest radikallerin toplayıcısıdır. Hidroksil radikalini nötralize edici etkisi glutatyondan 5 kat, peroksil radikalini nötralize edici etkisi ise E vitamininden 2 kat fazladır [118-120] Melatonin, oksidasyondan sonra redüksiyon için enzimatik bir yol izlemez, ancak serbest radikallere irreversibl olarak bağlanır ve bu bileşikler böbrekler tarafından uzaklaştırılır [102].

Melatonin, direkt antioksidan etkisinin yanı sıra glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzimlerinin aktivitesini artırarak dolaylı olarak da etki göstermektedir [120-122].

Melatoninin muhtemel bir indirekt antioksidan faaliyeti ise iNOS'un downregülasyonu ve peroksinitrit oluşumunun önüne geçilmesidir [123].

Melatoninin önemli bir avantajı da, diğer antioksidanların aksine 300mg/gün gibi çok yüksek dozlarda ve 5 yıla kadar olan uzun süreli kullanımlarda bile toksik etki göstermemesidir. Melatoninin hücre çekirdeğine girebilmesi, DNA'nın oksidatif hasardan korunması bakımından önemli bir özelliktir [124].

Sonuç olarak melatoninin antioksidan enzimleri uyardığı, lipid peroksidasyonunu engellediği ve özellikle beyin dokusunu oksijen kaynaklı serbest radikallerden koruduğu saptanmıştır [125, 126].

Melatonin ve İmmün Sistem: Melatoninin immünolojik etkileri ilk kez Maestroni ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [127]. Melatonin immün sistemi özellikle de hücresel bağışıklığı hem direk hem de indirek yollarla etkileyen bir hormondur

[128, 129]. Fareler üzerinde yapılan birçok çalışmada melatonin uygulamasıyla immün fonksiyonun arttığı gösterilmiştir [130].

Farelerin sürekli olarak ışığa maruz kalması veya gece  $\beta$ -adrenerjik reseptör blokörlerinin uygulanması gibi melatoninin inhibe edildiği durumlarda immün fonksiyonların baskılandığı gözlenmiştir. Melatonin humoral ve hücrel immün yanıtı artırmaktadır. Ancak bu etki yaşlanma, viral hastalıklar, kortikosteroid kullanımı ve akut stres gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda, normal şartlara göre daha belirgindir [127, 131, 132]

Melatonin ve Yaşlanma: Salgılanan melatonin miktarının, yaş ile ilişkili olduğu saptanmakla beraber aynı yaş grubundaki kişiler arasında farklılıklar görülebilmektedir. Çocuklarda, yetişkinlerden daha yüksek miktarda melatonin salgılanır. İleri yaşlarla birlikte bu salgınım gittikçe azalır [133, 134]. Yaşla birlikte pineal bez işlevi ve melatonin düzeyleri azalsa da geceleri melatonin seviyeleri zirveye ulaşmaya devam eder [126, 134-136].

Yaşlanma ile ilgili kabul gören bir teoriye göre, yaşlanma esnasında organlarda oluşan fonksiyonel ve anatomik dejenerasyon serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Birçok nörodejeneratif bozuklukta serbest radikal hasarı gösterilmiştir. Melatonin güçlü bir antioksidan olduğundan, melatonin kaybı beynin oksidatif stresle ileri derecede hasarına neden olur. Böylece yaşlanma, endojen melatonin seviyesindeki azalmayla ilişkili olup yaşlanma sürecinde sinir dokusu serbest radikallere daha fazla maruz kalır. Teorik olarak, eksojen melatonin uygulaması bu durumu geciktirebilir [133].

Melatonin ve Kanser: Melatoninin kanserli dokularda hücre proliferasyonunu durdurduğu, mitotik aktiviteyi engellediği ve meme dokusunda antiöstrojen etki gösterdiği saptanmıştır [106, 126]. Bu etkileri kemoterapotik ajanlara benzetilmektedir. Dolayısıyla melatonin, kanser hücrelerinin çoğalmasını, tümör büyümesini ve metastaz sayısını azaltmaktadır. Ayrıca prostat ve meme kanseri olan hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur [106, 137].

Tümör oluşumunu pinealaktominin artırdığı, melatoninin ise tam tersine azalttığı yapılan bazı araştırmalarla gösterilmiştir [137]. Benzer şekilde pinealaktomili hayvanlarda melanom, lösemi, akciğer, karaciğer, over, hipofiz bezi ve prostatın deneysel kanser büyümesi ve metastaz artarken, yüksek melatonin seviyeleri bu dokulardaki kanser büyümesini baskılamaktadır [138, 139].

İsveç ve Finlandiya'da yapılan çalışmalarda, tamamen görme engelli olan kadınların, genel kadın popülasyonuna oranla daha düşük meme kanseri riskine sahip oldukları bildirilmiştir. Melatonin, görme engelli kişilerde daha çok salgılanmakta ve bunun bir sonucu olarak bu kişilerde kanser olasılığının daha az olduğu bildirilmektedir [140, 141].

Melatonin ve Psikiyatrik Hastalıklar: Psikiyatrik hastalıkların patogenezinde pineal beze ait fonksiyon bozuklukları olduğu gözlenmiştir. Depresif hastalıkların bir grubu "Hipomelatoninemi Sendromu" adı altında toplanmaktadır [137]. Depresyonda melatoninin rolü ve salgılanma düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında gece melatonin düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur [98, 142]. Bir diğer psikiyatrik hastalık olan bipolar bozuklukta da melatonin düzeyleri sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur [143]. Şizofreni hastalarında da benzer şekilde sirkadiyen ritim bozukluğuna ve düşük serum melatonin düzeylerine rastlanmıştır [144]. Narkolepsi hastaları, obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalar ve panik atak hastalarında yapılan çalışmalarda da azalmış melatonin düzeyleri bildirilmiştir [145-147]. Tüm bu veriler, melatonin hormonunun psikiyatrik birçok hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır [126].

Melatonin ve Termoregülasyon: Melatonin insan ve hayvanlarda termoregülasyonda önemli bir role sahiptir. Melatonin merkezi vücut ısısını azaltırken, periferik cilt ısısını artırır. Böylece vücutta ısı kaybına yol açar. Santral ve cilt ısısındaki benzer değişiklikler uykunun başlangıcında da meydana gelir. Uyku üzerindeki bu etkinin termoregülasyon mekanizmalarıyla ilişkili mediyatörler aracılığı ile olabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar ekzojen melatonin ve uzun süre karanlıkta tutma gibi serum melatonin seviyelerini artırıcı uygulamaların vücut ısısında düşüşe, pinealektomi ve uzun süre parlak ışıkta tutma gibi uygulamaların ise vücut ısısında artışa yol açtığını göstermektedir [106].

Melatonin ve Kemik Metabolizması: Melatonin kemik üzerine direk etkilidir. Melatonin düzeylerinin düşmesi ile serum kalsiyum konsantrasyonu düşerken, melatonin uygulaması kalsiyum konsantrasyonunu artırır [148]. Günümüzde postmenapozal dönemde osteoporaoza karşı yaygın olarak kullanılan bifosfonatlara ilave olarak melatonin uygulamasının gerek kemik üzerine olumlu etkileri ve gerekse bu ilaçlara bağlı yan etkileri azalması sebebiyle kemik koruyucu etkiyi artırdığı düşünülmektedir [149].

Melatonin ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Son yıllarda elde edilen bulgular melatoninin kalp damar sistemine etkilerinin reseptör ve non-reseptör aracılı olduğunu göstermiştir. Melatonin, serebral arterlerde vazokonstrüksiyona, periferdeki damar yataklarında ise vazodilatasyona neden olmaktadır. Myokard infarktüsü ve ani ölüm riski olan koroner kalp hastalarında melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur [150, 151].

Melatoninin, hipoksinin giderilmesinde ve hasara bağlı reoksijenasyonda diğer antioksidanlara kıyasla daha avantajlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca melatoninin fizyolojik eksikliğinin, hipoksiyi ve oksidatif hasarı artırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle oksidatif hasara bağlı kalp hastalıklarında melatonin kullanımının önemli olabileceği düşünülmektedir [152]. Gece boyunca salınan melatoninin kan basıncını ve kalp hızını düşürmesinden dolayı, yüksek tansiyonun dengelenmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür [153].

Melatonin ve Beslenme: Melatoninin gıda alımı üzerine etkisi farklı türlerde araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Tavuklarda, ratlarda ve kobaylarda yapılan bazı çalışmalar melatoninin gıda alımını azalttığı yönündedir. Bir diğer araştırmaya göre de melatonin ratlarda gıda alımını etkilememektedir [154].

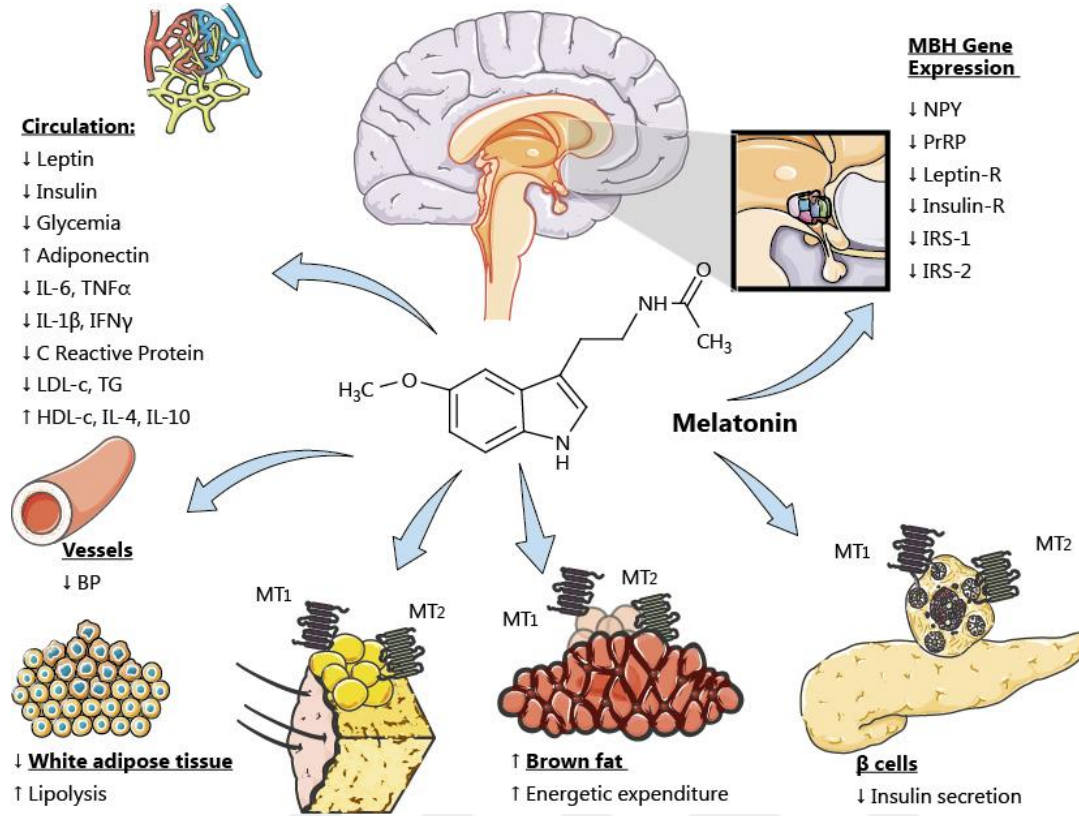
Postmenapozal kadınlarda 1 mg oral melatonin uygulamasının glukoz toleransını ve insülin hassasiyetini düşürdüğü gözlenmiştir. Melatonin ratlarda karaciğer karbonhidratlarının kullanımını artırırken hepatik lipolizi baskılar [155].

Beslenme davranışı üzerinde yapılan bazı çalışmalarda gıda alımının kontrolünde görev alan hormonların melatonin tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Kronik

melatonin tedavisinin diyetle indüklenen obezite tarafından ortaya çıkarılan metabolik anormallikleri önlediği bildirilmiştir [156]. Melatoninin artmış vücut yağ akümülyasyonu, glukoz intoleransı, artmış kan basıncı ve aterojenik dislipidemi gibi obezite ile bağlantılı metabolik bozukluklardaki yararlı etkileri göz önüne alındığında, obezite bağlantılı komplikasyonların engellenmesinde etkili bir araç olabileceği düşünülmektedir [5, 157]. Ancak, insomnia tedavisinde günde 2-5 mg civarında melatonin kullanılmaktadır. Bu dozların obezite komplikasyonlarını iyileştirmediği, daha yüksek dozlarda melatonin uygulamak gerektiği bildirilmiştir [18].

Melatonin ve Metabolik Sendrom: Melatonin çok güçlü bir antioksidandır. Yapılan bir çalışmada MetS'lu hastalara 2 ay boyunca günde 5 mg melatonin verilmiş, 2 ay sonunda katalaz aktivitelerinin arttığı, lipit peroksidasyonunda azalma olduğu yani antioksidan savunma sisteminin geliştiği, bununla beraber LDL kolesterolün azaldığı, kan basıncının düştüğü görülmüştür [158].

Bir diğer çalışmada melatoninin obezite ile bağlantılı metabolik bozukluklarda yararlı etkileri olduğu gözlenmiştir [5]. Ancak MetS komplikasyonlarının iyileştirilmesi için yüksek dozlarda melatonin uygulanmasının gerektiği bildirilmiştir [18].



Şekil 2.7. Melatoninin fizyolojik etkileri

### 2.3. Leptin

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDa'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon görmektedir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. Farelerde ise 6. kromozomda yerleşiktir. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir. İnsan leptini, fare leptini ile %84 oranında homologdur [159-161].

Leptin, Yunancada ince, zayıf anlamına gelen "leptos" kelimesinden türetilmiştir. Adipoz dokudan hipotalamusa geri bildirim (feedback) etki ile doyumluk hissi veren anti-obezite hormonu olarak tanımlanmıştır [162, 163].

### 2.3.1. Leptinin salgılanması

Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu VKİ ve vücut total yağ oranı ile sıkı ilişkilidir. Kan dolaşımındaki leptinin ana üretim ve salgılanma kaynağı adipoz doku olmakla beraber bir miktar gastrik mukoza, kemik iliği, iskelet kası, hipofiz, hipotalamus ve plasenta tarafından da salgılandığı gösterilmiştir [159, 160, 164]. Leptin kanda serbest ya da proteine bağlı olarak bulunur. Aktif formu, serbest formudur. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır [160].

Besinlerin alım zamanı ve alınan besinlerin içeriği serum leptin düzeylerini etkilemektedir. Leptin düzeyinin, 12 saatlik açlıkta azaldığı ve aşırı beslenmede arttığı görülmüştür [159, 160].

Leptinin diurnal ritmi vardır. Serum leptin düzeyleri sabah erken saatlerde (04:00) en yüksek seviyeye ulaşırken, öğleden sonra en düşük seviyelere iner [160, 161]. İnsanda leptinin vücut yağ hücresinin bir sinyali olmasından başka açlık sinyali olarak da görev yaptığı bilinmektedir. Kadınlardaki yağ dokusu fazlalığından dolayı, serum leptin seviyeleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir [160].

Serum leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ'dir. Bununla beraber birçok faktör leptin regülasyonunda rol oynamaktadır [165, 166]. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, melatonin, katekolaminler, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve uzun süreli açlık sentezi inhibe eder [159, 160]. Leptin üretimi enfeksiyon ve inflamasyonda da akut bir şekilde artmaktadır [162].

### 2.3.2. Leptin reseptörleri

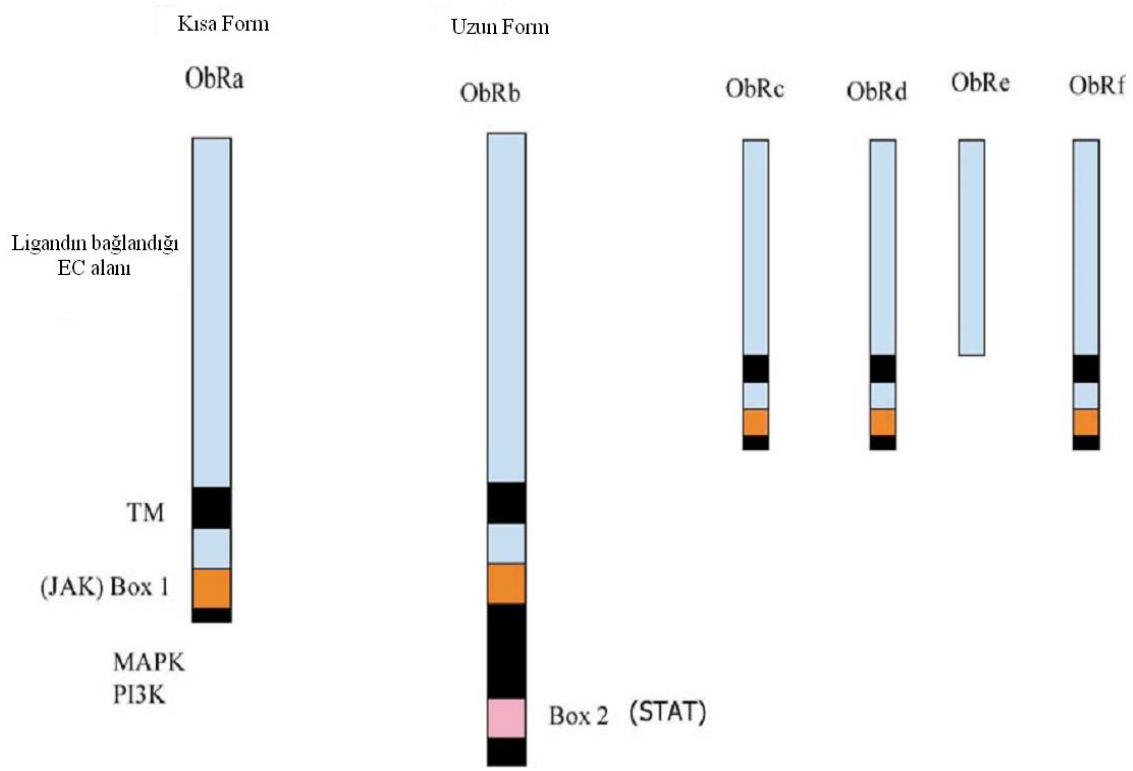
Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle clas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir [167]. Leptin reseptörleri hipotalamus, koroid pleksus, pankreas langerhans adacıklarının  $\beta$  hücreleri, yağ dokusu, karaciğer, akciğerler, böbrekler, adrenal medulla, overler, testisler, kalp, iskelet kasları ve plasenta gibi dokularda bulunur [168].



Leptin hormonal etkilerini ObR adı verilen spesifik transmembran reseptörüne bağlanarak ortaya koyar. Leptin reseptörleri, JAK olarak bilinen protein sınıfı ile ilişkili, clas 1 sitokin ailesine dahildir [169, 170].

Leptin reseptörlerinin ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe ve ObRf olmak üzere 6 izoformu bulunmaktadır. Bütün izoformlar, amino terminallerinde 816 aminoasitlik ekstrasellüler leptin bağlanma bölgesine sahiptir, ancak C terminallerindeki intrasellüler bölgeleri birbirinden farklıdır [171].

32-38 aminoasitlik sitoplazmik parçaya sahip olan Ob-Ra,c,d,f kısa formlu reseptörlerdir. Ob-Ra yoğun olarak böbrek, akciğer, bağırsaklar, kalp, testis, koroit pleksus, beyin kılcal damarlar ve yağ dokuda bulunurken, düşük yoğunlukta karaciğer iskelet kası ve pankreatik  $\beta$  hücrelerinde bulunur. Kan-beyin bariyerini geçemeyecek kadar büyük bir molekül olan leptinin beyine koroit pleksusda yoğun olarak sentezlenen Ob-Ra aracılığıyla taşındığı düşünülmektedir. Ob-Rb, 302 aminoasitlik yapısı ile en uzun sitoplazmik parçaya sahiptir. Ob-Rb hipotalamusta, serebellumda ve pankreatik  $\beta$  hücrelerinde yoğun olarak, dalak, kalp koroit pleksus, meme epitel hücrelerinde ve böbrekte ise düşük yoğunlukta bulunur. Ob-Re ise soluble form olarak adlandırılır. Fonksiyonu tam olarak bilinmese de dolaşımdaki leptini kendisine bağlayan ve hücre zarlarındaki reseptörlerine taşıyan protein olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Leptin reseptörleri santral sinir sistemi (SSS) ve periferde yerleşmiş olup SSS de daha çok hipotalamusun arkuat nükleusundadır. Beyin mikrodamarlarında, böbrek, karaciğer, akciğer ve gonadlarda ObRe formunun (kısa olan) oldukça yaygın dağılım göstermesi bu reseptörlerin leptinin taşınmasında aracılık ettiğini göstermektedir [170, 172].



Şekil 2.8. Leptin reseptör izoformları (EC- ekstrasellüler alan, TM- transmembran alanı) [173]

### 2.3.3. Leptinin etki mekanizması

Leptin ilk olarak, hipotalamusta primer fonksiyonu besin alımı ve enerji dengesini regüle etmek olan bir nörohormon olarak tariflenmiştir [169]. Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir [160, 174]. Bu hormon, primer olarak hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır. Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur [161, 175].

Hipotalamusta yer alan arcuat nükleus (ARC), leptin sinyalleri için birincil merkezdir. Bu merkezde iki nöron sınıfı yer alır: Birincisi pro-opimelanokortin (POMC), kokain, amfetamin ki bunlar yiyecek alımını inhibe eder, ikincisi ise Nöropeptid Y, Agouti-İlişkili Protein (AGRP) ki bunlar da iştahı açarak yemek

alımını düzenler. Leptin reseptörleri, bu kısımlarda yerleşik halde bulunur. Leptin reseptörünün sinyal transdüksiyonunda stoplazmik protein kinaz (JAK-2) ile sinyal aktarıcı ve transkripsiyon aktive edici (STAT) gibi protein yapılı maddeler rol alır. Reseptörün (Ob-Rb) hücre içi uzantısı, sinyalin başlamasına direkt olarak katılır. Leptin reseptöre bağlanınca, reseptörün hücre içi uzantısı JAK-2 tarafından fosforlanarak STAT proteinlerin ilgisini çeker. Daha sonra reseptörün fosforlanmış iç kısmı, STAT proteini ile birleşip hücre duvarından ayrılarak nükleusa girer. Bu yapı nükleusta hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır [176, 177].

Obezlerde, zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak %30 daha fazladır. Ancak obezlerde serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin, dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, obezlerde leptinin kan-beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir olasılık da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesidir [161].

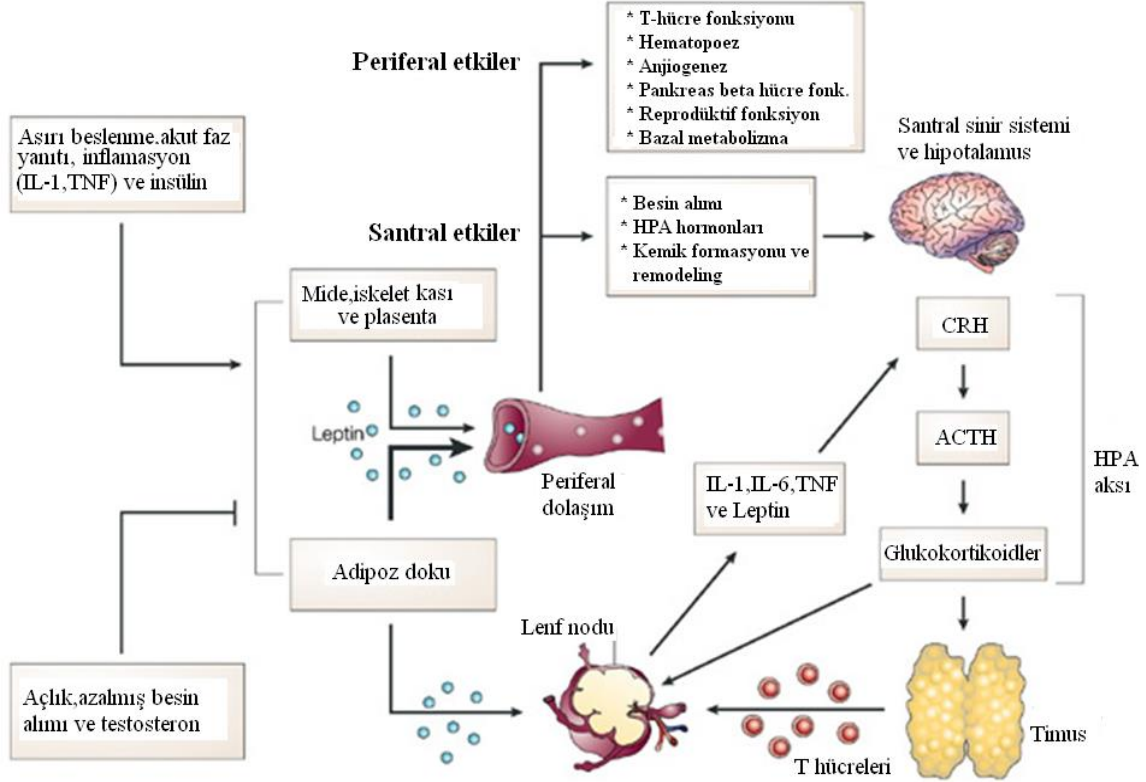
Leptin eksikliği ve leptin reseptör eksikliği benzer gibi görülse de, leptin reseptör eksikliğinin daha konjenital olduğu ortaya konulmuştur [178]. Leptin reseptör eksikliği erken yaştaki obezitenin %3'ünden sorumludur. Leptinin kan-beyin bariyerini geçmesinden sorumlu olan ObRa ve ObRc reseptör formlarının eksikliğinde leptin transportu önemli derecede zarar görür [179].

Leptin rezistansı, obez bireylerin çoğunda görülen leptin etkisiyle çelişen bir durumdur. Leptin rezistansı: Leptinin kan beyin bariyerinden geçişinin bozulması ve leptin reseptör bozulması olarak sınıflandırılabilir. Leptin rezistansı sonucu daha fazla leptin gereksinimi karşılığında daha fazla yağ birikmesi gibi kötü bir döngü başlayabilir [180].

#### **2.3.4. Leptinin fonksiyonları**

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek, obezite gelişmesini engellemektir [181]. Bunların dışında leptin üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların

düzenlenmesi, anjiyogenez, termogenezde de rol alan multifonksiyonel bir hormondur [160, 181-186].



Şekil 2.9. Leptinin santral ve periferel nöroendokrin etkileri [187]

**Leptin ve İmmün Sistem:** Leptin doğal ve edinsel immünette önemli rol oynar. İnfeksiyon-inflamasyon durumlarında leptin düzeylerinin arttığı ve leptinin antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. İnfeksiyonlar sırasında meydana gelen anorekside TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın yanı sıra artan leptin miktarının da etkili olduğu düşünülmektedir [188].

Leptin ve leptin reseptör eksikliği immün ve inflamatuvar cevaplarda değişkenliğe yol açar. Bu değişiklik leptinle ilgili olarak açlık ve malnütrisyonunda da gözlenir. Her iki durumda da serum leptin seviyeleri azalmıştır. Malnütrisyonlu ratlarda hem leptin seviyesi hem de lenfoproliferatif cevabın düştüğü gözlenmiştir [189].

Leptinin immün sistemde genel olarak etkisi; proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, Th-1 cevabının desteklenmesi ve TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine aracılık etmesi şeklindedir [190].

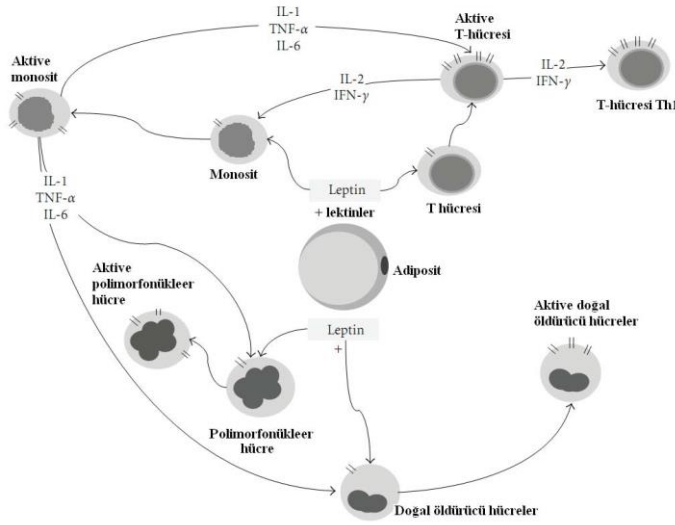
Leptin immün sistem üzerinde baskılayıcı etkilere sahip olan kortikosteroidlerin salınımını inhibe ederek de immün fonksiyonlar üzerinde rol oynar. Özellikle açlıkta leptin seviyesi azalırken, kortizol artmakta ve hipotalamo-hipofiziyer aksı aktifleştirmektedir. Leptin düzeyinin düşük olduğu durumlarda timusun hacimce küçüldüğü, lenfosit sayısının azaldığı ve lipopolisakkaritlerle oluşan sepsisin daha ölümcül seyrettiği gözlenmiştir [191-194].

Leptin ayrıca monosit ve makrofajların proliferasyonunu uyarmaktadır ancak bu uyarı doza bağımlıdır. Aktivasyon göstergeleri olarak da bilinen CD71, CD11c, CD11b, HLA-DR ve CD25'in hücre yüzeyinde ekspresyonları leptin ile artmaktadır [194-196].

Hematopoetik dokularda ve embriyojenik gelişim dönemlerindeki stem hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi leptinin hematopoezde rolü olabileceğini düşündürmüştür [186]. Leptinin hematopoezdeki direkt rolü; fetal karaciğer, kemik iliği ve CD34+ hücrelerin yanı sıra lenfo-hematopoetik, fetal stromal ve megakaryotik hücre hattında Ob-Rb ekspresyonuna dayanılarak belirtilmiştir [186, 197-199].

Yapılan çalışmalar leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle beraber, T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hematopoetik hücrenin gelişmesini etkilediğini göstermiştir [200, 201].

Leptin ve Kemik Metabolizması: Leptin defektif fa/fa sıçanlarında azalmış kemik kitlesi, artmış kemik rezorpsiyon aktivitesi ve hiperkalsüri gelişimi leptin-kemik ilişkisine ilgiyi artıran önemli bir bilgi olmuştur. İn vitro koşullarda leptin, sıçan kemik iliği kültürlerinde birçok mineralize olmuş kemik nodülünün artışı sağlamıştır [202, 203]. İnsanlarda ise leptin seviyelerinin artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [204].



Şekil 2.10. Leptinin immün-kompetan hücre aktivasyonundaki rolü [190]

**Leptin ve Anjiyogenez:** İnsan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır [202]. Leptinin anjiyogenezde lokal bir regülatör olarak davrandığı ileri sürülmüştür. Bunun nedeni; obezitenin gelişme ve düzelme (zayıflama) fazlarında leptindeki azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğunun saptanmasıdır [205]. Ayrıca, over foliküllerindeki fizyolojik siklik anjiyogenezlerin ve regresyonların da leptine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü over de bir miktar leptin sentezleyip salgılamaktadır ve salınımın ovülasyon zamanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [160, 206].

**Leptin ve Üreme:** İnsan plasentası leptini sentezleyip fetal dolaşıma ve amniyotik sıvıya salgılar [207]. Leptin aynı zamanda matür ovaryan folikülde üretilir ve oosite doğru yönelir [208]. Leptin hormonunun metabolik etkilerinin yanında üreme ile olan ilişkisi son zamanlarda yoğun araştırmalara sahne olmaktadır. Üreme sistemi ile olan bağlantılarını inceleyen ilk çalışmalar leptin eksikliği olan ob/ob farelerindeki çalışmalardır. Bu fareler seksüel olgunluğa erişemezler ve infertildirler. Üreme ve gonadotropin hormon seviyeleri de düşüktür. Fakat leptin uygulaması steriliteyi ortadan kaldırır. Leptin hamilelik ve laktasyon esnasında plasenta ve meme bezlerindeki sekretuar epitelyal hücreler tarafından üretilerek maternal sütün özellikle lipid fraksiyonuna geçer ve buradaki fonksiyonlarda rol oynar [209-211].

Kadınlardaki leptin seviyeleri menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir. Leptin seviyeleri ovülasyonda en yüksek seviyelere çıkmakta, luteal fazda yüksek kalmakta ve menstrüasyondan önce düşmektedir [212-214].

Erkeklerde plazma leptin seviyeleri kan testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır, bu da leptin ekspresyonuna testosteronun negatif etkisi olarak düşünülebilir. Yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı olarak leptin seviyesinde artma oluşur, kadınlarda ise menapoz sonrası leptin seviyelerinde azalma meydana gelir [215, 216].

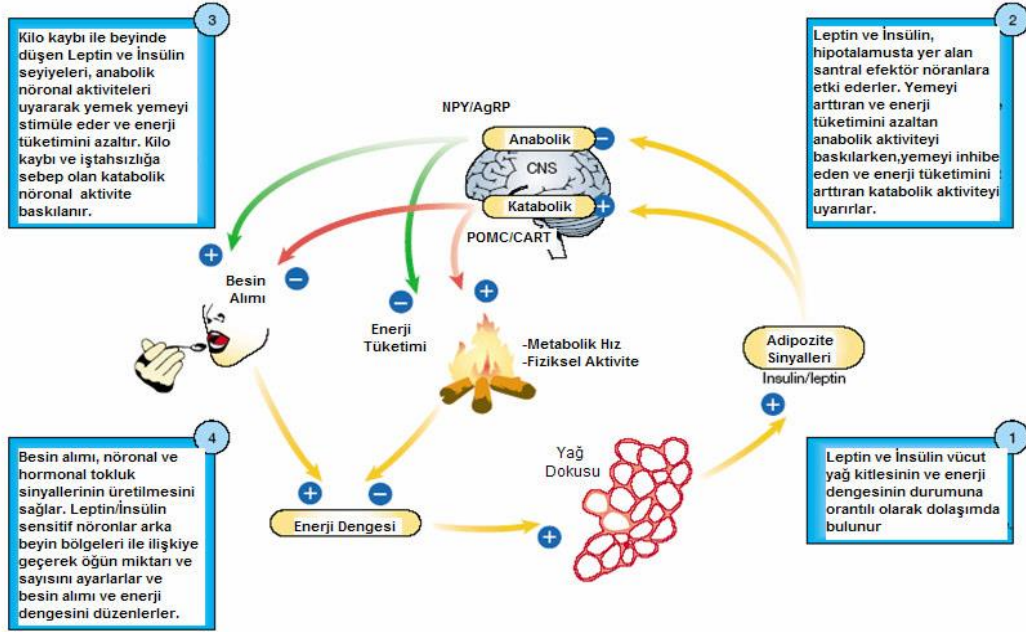
Leptin ve Termogenez: Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki bazal metabolizmayı hızlandırıcı etkide (termogenez) artış sağlamasıdır. Leptin, tiroid hormonları ve norepinefrin seviyesini artırarak ve sempatik sinir sistemini aktive ederek termogenezi artırır ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması yanında enerji harcanması da artırılmış olur [160].

Leptin, İnsülin ve Diabetes Mellitus: Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülin dir. Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken, tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir [161].

T2DM ve leptin ilişkisi ile ilgili bazı çalışmalarda tipik olarak obez fakat diyabetik olmayan kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu, T2DM'li hastalarda ise diyabetik olmayanlara göre daha düşük leptin düzeyleri olduğu tespit edilmiştir [217-219].

Leptinin insülin sekresyonuna da etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Leptinin,  $\beta$  hücrelerinde ATP duyarlı  $K^+$  kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Böylece,  $\beta$  hücreleri insülin salınımı için depolarize olmadan hiperpolarize olurlar [220]. Birçok çalışmada elde edilen veriler leptinin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığını göstermiştir. Bu durum leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif feedback oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu etki doza bağımlı gibi görünmektedir [221, 222].

Leptin reseptörlerindeki bir defekt sonucu adipoinsüliner döngüsü bozulmuş aşırı obez kişilerde kronik hiperinsülineminin gelişmesi diyabetin patogenezinin katkı yapabilir [223]. Böylece yüksek insülin sekresyonu leptin üretimini uyarabilirken, yüksek leptin konsantrasyonu insülin sekresyonunu uyarmaz [161, 221].



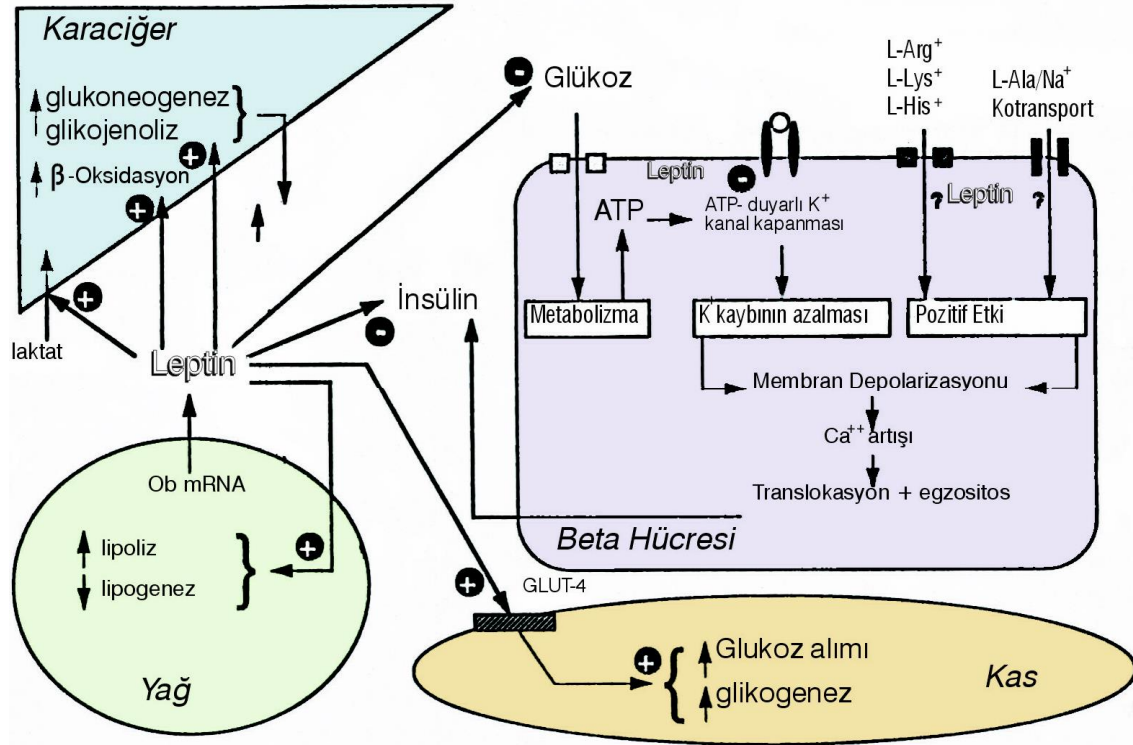
Şekil 2.11. Leptin ve insülinin beslenme ve enerji dengesi üzerine etkileri [224]

**Leptin ve Obezite:** Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı günümüzde artık iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Farelerle yapılan araştırmalarda obez gen defekti bulunan obez (ob/ob) farelerde leptin uygulamasının iştahı azalttığı, enerji tüketimini artırdığı gösterilmiştir. Yine ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı, vücut kilosu, kan glukoz seviyesinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Oysa diyabetik farelere (db/db) leptin verilmesi herhangi bir etki yaratmamıştır. Bu da obezitede esas sorunun leptin eksikliği değil leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir [160, 225].

Söylemez ve arkadaşlarının 2009 yılında 87 birey üzerinde yaptığı çalışmada, bireyler normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak 3 grupta incelenmiş; vücut ağırlığı ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [226]. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır. Ancak obezlerde serebral sıvıdaki leptin



konsantrasyonlarının çok az yüksek olması, leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin, antiobezite etkisini besin alımını azaltarak ve enerji harcanımını artırarak göstermektedir [160].



Şekil 2.12. Glukozun periferik organlardaki metabolizmasının leptin ve insülin ile düzenlenmesi [227]

Obez bireylerde, diyetin yanı sıra egzersiz de serum leptin düzeyleri üzerinde etkilidir. 186 erkek gönüllü diyet, egzersiz, diyet ve egzersiz ve kontrol olmak üzere gruplandırılmış ve serum leptin seviyeleri ölçülmüştür. Besin alımının azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla serum leptin düzeyleri ve vücut yağ kitlelerinde azalma gözlenmiştir. Yapılan başka çalışmalarda ise serum leptin düzeylerinin ve vücut yağ kitesinin azaltılmasında kronik egzersizlerin akut egzersizlerden çok daha etkili olduğu gösterilmiştir [168, 228].

## 2.4. Ghrelin

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında Japon bilim adamları Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelinin büyük bir kısmı midenin oksintik

mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmektedir. 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur [8]. Ghrelin ismi, gelişim anlamına gelen grow sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonraları “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır [229].

#### 2.4.1. Ghrelinin salgılanması

Memelilerde ghrelin homologları insan, köpek, koyun, domuz, rhesus maymunu ve farelerde tanımlanmıştır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3300 Da’dur. İnsan ghrelini N-terminal ucundaki 3. aminoasit olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen 8 karbonlu bir yağ asidi içermektedir [230].



Şekil 2.13. İnsan Ghrelin molekülünün yapısı [230]

Ghrelin hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\epsilon$  hücreleri ve memeden de salgılansa da başlıca salınım yeri midedir [229, 231, 232]. Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasitten oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanil eklenir ki bu da ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu posttranslasyonel değişim, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırır ve

bu sayede molekül beyin dokusuna, özellikle de hipotalamus ve hipofize geçebilir [12, 233]. Bu yapı ghrelinin aktif şekli olan açil-ghrelindir. Sirkülasyondaki ghrelinin büyük kısmı ise deaçile ghrelindir. Ghrelin bu özelliği ile bir yağ asidi tarafından aktive edilen tek hormondur [12, 229, 234, 235].

Ghrelin hipotalamusta lateral, arkuat (besin alınımının düzenlendiği merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınır. Hipotalamustaki bu bölge, suprakiazmatik nukleustan gelen uzantılarla iç içe girer [236]. Liflerin bu şekilde karışmasının ghrelinin sirkadien ritminden sorumlu olduğu düşünülmektedir [12].

#### **2.4.2. Ghrelin reseptörleri ve etki mekanizması**

Ghrelin reseptör geni 3. kromozomda lokalize olup, ghrelin reseptörü GPCR (G-protein bağlayıcı reseptör) ailesinin bir üyesidir. GHS-R 1a ve GHS-R 1b olmak üzere iki tür ghrelin reseptörü mevcuttur. Ghrelin etkisini GHS-R 1a'ya bağlanarak gösterir [237].

Ghrelinin yarılanma ömrü 15-20 dakikadır ve ghrelin seviyesi her öğün öncesinde pik yapar. Ghrelin besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisidir [238]. Ghrelin birden çok işlevi olan bir hormon olsa da, asıl etkilerini büyüme hormonu salınımı, iştah ve karbonhidrat metabolizması üzerinde gösterir. Peptidin aktivitesindeki değişiklik, teorik olarak boy, obezite ve karbonhidrat metabolizmasında değişikliklere yol açabilir [239].

#### **2.4.3. Ghrelinin doku dağılımı**

Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili iki hücresel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez; ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salınımı yaptığı santral sinir sistemidir [8]. Daha önce de belirtildiği gibi bütün omurgalı türlerinde ghrelinin ana sentez yeri midedir [233]. Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla ghrelin sentezlemektedir. Doku hibridizasyonu ve immünohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde ghrelin pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur [240]. Mide endokrin

hücrelerinin değişik tipleri vardır. İmmunoglobulin A yönünden aktif olan endokrin hücrelerin %20'si ghrelin mRNA'sı içermektedir. Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden, geri kalan %30'luk kısmı ise ince bağırsak, meme ve tükrük bezi gibi organlardan kaynaklanmaktadır [241-243].

Ghrelinin ana sentez kaynağı olan midenin oksintik mukozasını içeren kısım sıçanlarda cerrahi olarak çıkartılmış ve dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonunun %80 oranında azaldığı gözlenmiştir [244]. Gastrektomi yapılmış insanlarda da serum ghrelin düzeylerinde benzer bir azalma olduğu belirlenmiştir [229, 245].

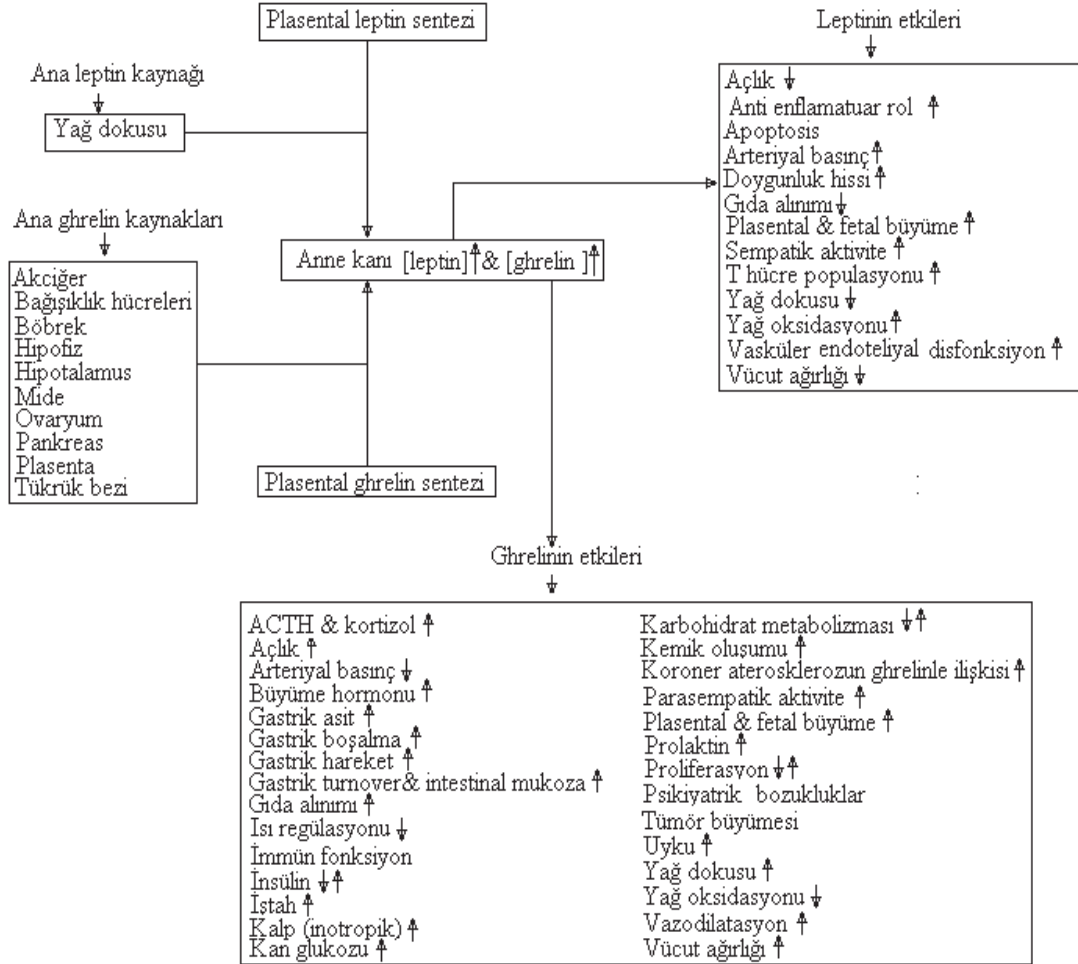
#### **2.4.4. Ghrelinin fizyolojik ve biyokimyasal etkileri**

Ghrelinin büyüme hormonu, adenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği görülmektedir [229].

Ghrelinin Büyüme Hormonuna Etkisi: Ghrelinin büyüme hormonu ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindendir. Büyüme hormonu salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir: Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) aracılığı ile girer ve intrasellüler cAMP seviyesini yükselterek büyüme hormonu salınımını uyarır. İkincisinde ise büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) ya da ghrelinin hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz aktivasyonu sonucu intrasellüler  $Ca^{2+}$  iyonu derişiminin yükselmesiyle büyüme hormonu salınımı uyarılır [8, 240, 246].

Ghrelinin büyüme hormonu üzerindeki etkisi, büyüme hormonu salgılatıcı hormonun etkisinden 2-3 kat daha fazladır [247]. Ghrelin injeksiyonundan 5-15 dakika sonra büyüme hormonu düzeyi pik yapar ve 30 dakika sonra bazal düzeyine döner [248]. Sağlıklı bireylerde ghrelin uygulaması doza bağımlı büyüme hormonu salgısını artırmaktadır [247]. Ghrelinin bu etkileri pubertede artmakta ancak yaş ile azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada 24 saat plazma ghrelin ile büyüme hormonu düzeylerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır [248]. Serum

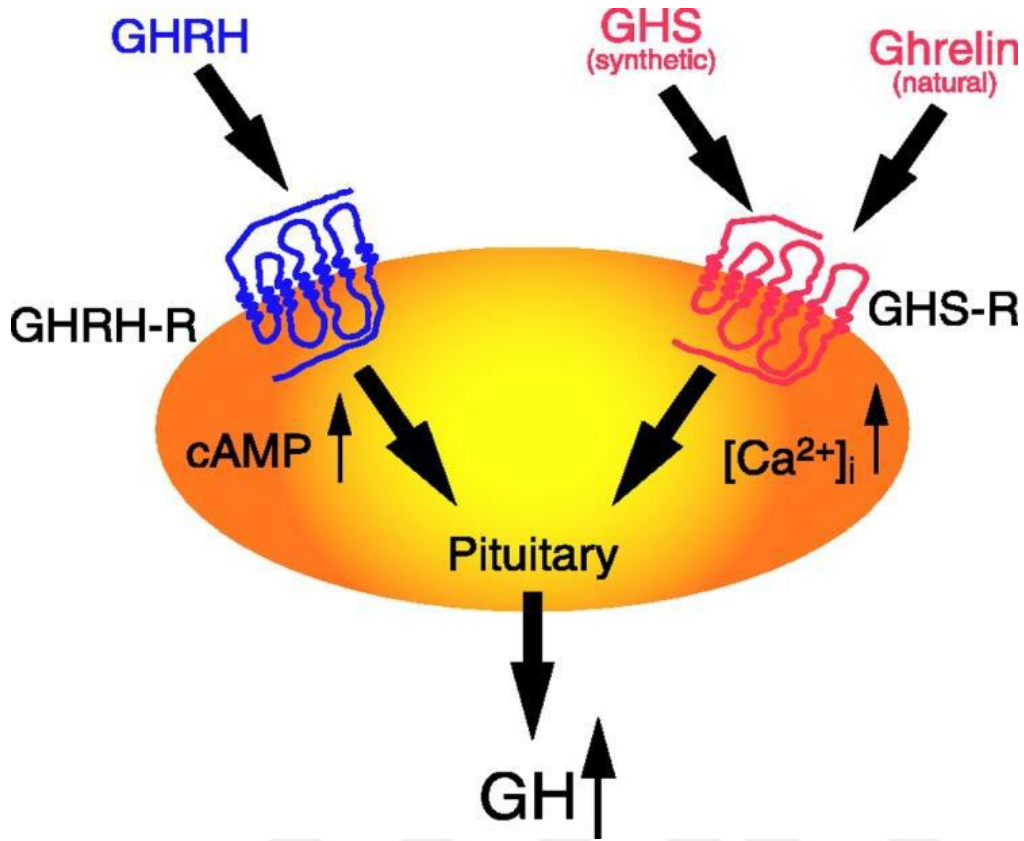
ghrelin düzeyi, büyüme hormonuna benzer şekilde gece 02.00-03.00 saatleri arasında en yüksek seviyelere ulaşır [249].



Şekil 2.14 Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri [229]

**Ghrelin ve Nitrik Oksit:** Nitrik oksit (NO), mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile L-argininden sentezlenir. NOS enzimi sitokrom P450 protein ailesindedir ve N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) gibi bazı arginin analogları ile inhibe olur.

NO'nun besin alımının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebroventriküler ghrelin uygulaması hipotalamustaki NOS seviyelerini artırır. Ghrelinin gıda alımını artırıcı etkisinin ise L-NAME uygulanması ile inhibe olduğu gözlenmiştir. Bu durum, ghrelinin bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir [12, 250].



Şekil 2.15. Hipofizden salınan büyüme hormonu regülasyonu [251]

Ghrelinin Enerji Dengesi ve İştah Üzerine Etkisi: İnsanlarda enerji alınımları ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller [13]. Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu artırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir. Ghrelinin bu etkileri ile enerji kazanılması ve sürdürülmesini sağladığı, makrobesin öğelerinin postprandial ghrelin salınımının düzenlenmesinde değişiklikler oluşturduğu, ancak bu konunun mekanizmasının henüz bilinmediği vurgulanmaktadır [252, 253].

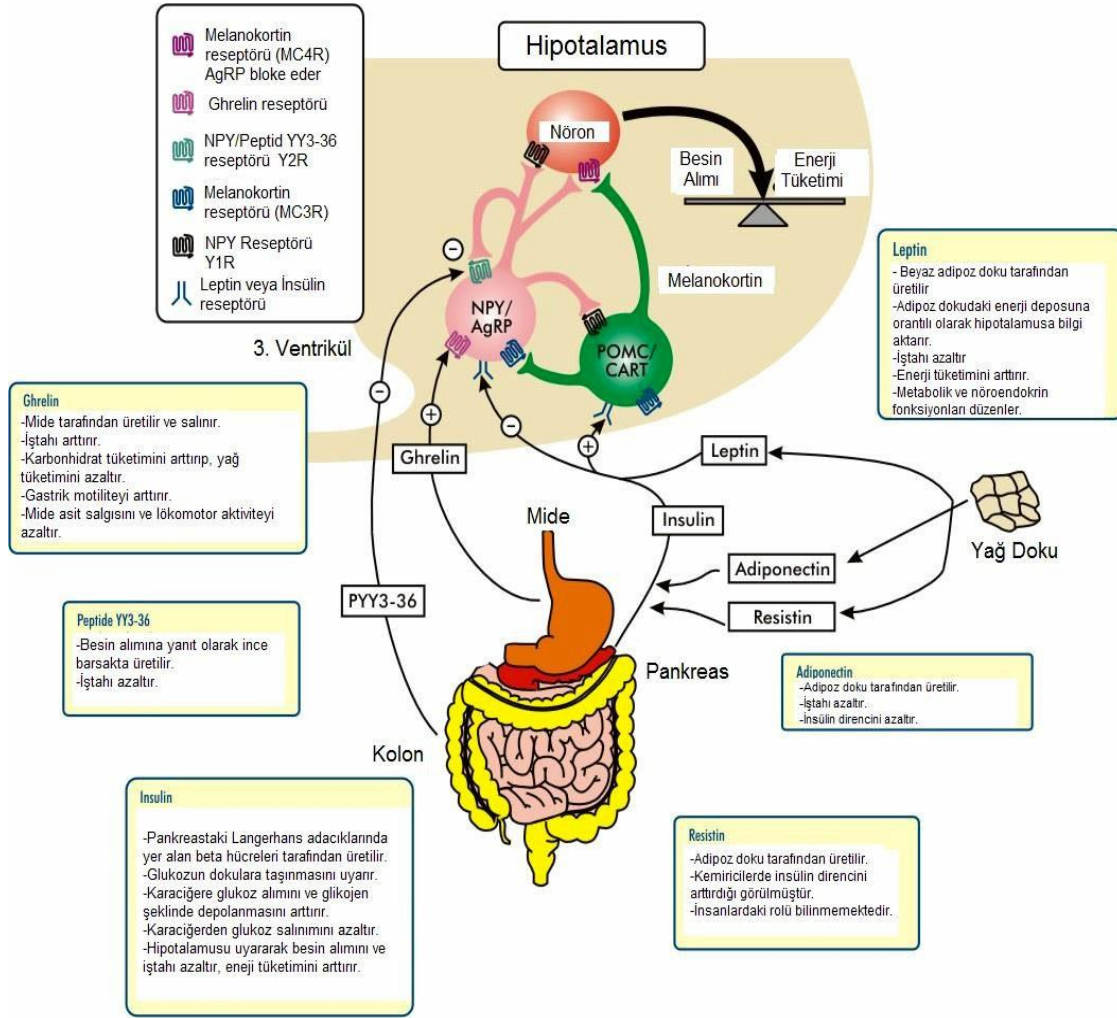
Hipotalamusun arkuat nükleusunda iştah düzenlenmesinde rol alan ghrelin içeren nöronlar saptanmıştır [8]. Bu lokalizasyon ghrelinin yemek alımını kontrol etmesini sağlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar 3. ventriküle çok yakın dorsal, ventral, paraventriküler ve arkuat hipotalamik nükleuslar arasında ghrelin olduğu

gösterilmiştir. Arkuat nükleustaki ghrelin içeren nöronlar NPY ve AGRP'yi aktive ederek yiyecek alımını arttırmaktadır [254].

Kemirgenlerde intraserebroventriküler yapılan ghrelinin güçlü bir şekilde yiyecek alımını arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin sadece intraserebroventriküler değil intravenöz ve intraperitoneal verildiğinde de yemek alımını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, ghrelin antikorları verilerek ghrelinin etkisinin baskılandığı ve yemelerinin azaldığı görülmüştür [248, 255]. Sonuç olarak, hayvanlara ghrelin uygulamasının, aşırı yiyecek alımına bağlı kilo artışına ve yağlanmaya neden olduğu saptanmıştır [248, 256]. Yapılan başka bir çalışmada ise, ghrelinin insanlarda da iştah ve yiyecek alımını arttırdığı tespit edilmiştir. Ghrelin açlık hormonu olmasının yanı sıra, yeme davranışı ile kilo dengesini düzenleyen hormondur [255, 257].

Ghrelin, İnsülin ve Diabetes Mellitus: Ghrelin, beyindeki glukoz sensitive nöronları ayarlayarak, insülin sekresyonu ve etkisi üzerine ve ayrıca hepatik glukoz üretimini regüle ederek glukoz metabolizması üzerinde etkilerini gösterir. Yapılan araştırmalarda ghrelinin ratların dorsal vagal kompleksindeki glukoz sensitive nöronları inhibe ettiği bildirilmiştir. Deneysel koşullara bağlı olarak ghrelinin insan ve ratlarda insülin sekresyonunu inhibe veya stimüle edebileceği bildirilmektedir [252, 258]. Bununla beraber elde edilen verilerin çoğu, insan ve hayvan çalışmalarında sistemik ghrelin ile insülin düzeyleri arasında negatif bir ilişkinin olduğunu ve ghrelinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. Ayrıca ghrelin, insülinin bir kısım periferik etkilerini de regüle edebilmektedir [239, 252, 258, 259].

Tip 2 diyabeti veya insülin direnci olan kişilerde yapılan çalışmalarda serum ghrelin düzeyleri düşük gözlenmiştir. Düşük ghrelin düzeyleri olan bireylerde yapılan bir diğer çalışmada ise yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve artmış T2DM prevalansı bulunmuştur. Zayıf ancak T2DM'li kişilerde ghrelin düzeylerinin normal seviyelerde olduğu tespit edilmiştir [231, 239, 259-261].



Şekil 2.16. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbiri ile ilişkisi [262]

**Ghrelin ve Obezite:** Ghrelin asıl olarak mide tarafından üretilen oreksijenik ve adipojenik bir peptittir. Normal kilolu sağlıklı gönüllülere infüzyonu ile iştah ve yiyecek alımının arttığı gözlenmiştir. Ghrelin sirkülasyonu yemek öncesinde artarken sonrasında azalır. Böylece ghrelinin yeme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünüldükçe, beslenme durumunun plazma ghrelin düzeylerinin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir [260, 263].

Ghrelinin obezitenin patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır [253].Yapılan araştırmalarda, ghrelin düzeylerinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Katılımcıların diyet yapması sonucu kilo kaybetmeleriyle serum ghrelin seviyelerinde artış gözlenmiştir [264]. Anoreksiya nervozalı (AN) bireylerle obez bireylerin serum ghrelin düzeylerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise AN'lı bireylerin ghrelin düzeyleri daha yüksek



bulunmuştur. İki grup arasındaki tokluk sonrası ghrelin düzeylerine bakıldığında, diyetin içeriğine bağlı olarak ghrelin seviyelerinin kısmen düştüğü gözlenmiştir [265]. Bir diğer çalışmada ise diyet yapan obez bireylerin kilo kaybı öncesi ve sonrası serum ghrelin düzeyleri ölçülmüş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu tutarsızlığın, diyetin makronutrient ve mikronutrient içeriği, mekanik sindirim, nörolojik kombinasyon, insülin gibi diğer faktörlerden kaynaklandığı rapor edilmiştir [266]. Sonuçta ghrelin antagonistlerinin kilo kontrolü ve obezite tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir [263].

Ghrelinin Leptin Üzerine Etkileri: Ghrelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin konsantrasyonları “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık-tokluk, glukoz, diyet, insülin, bağırsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, DM gibi birçok faktöre bağlı olarak ayarlanmaktadır [229, 267]. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyal basınçta yükselme, ghrelin uygulandığında ise düşme gözlenmiştir. Başka bir ifade ile leptinin sempatik aktiviteyi artırmasına karşı ghrelin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir [229].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için 09-06-2014 toplantı tarihi ve 306 sayılı karar numarası ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Proje bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2014-27 proje kodu ile 30-12-2014 tarihinde onaylandı. Gece nöbet tutan kadın sağlık personelinin kanlarının Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınabilmesi için Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği'nden gerekli izinler alındı. Bu çalışma için gerekli olan kanlar Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı aracılığı ile toplandı.

Çalışmalar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

#### 3.1.Çalışmaya alınacak bireylerin belirlenmesi

Araştırmamızı Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan ve en az üç aydır gece nöbeti tutan kadın sağlık çalışanları oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise en az üç aydır gündüz vardiyasında olup gece nöbet tutmayan kadın sağlık çalışanları oluşturmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin seçilmesinde aşağıdaki kriterler dikkate alınmıştır:

1. En az üç aydır gece nöbet tutan 20-40 yaş arası premenapozal dönemde kadın sağlık çalışanları
2. Kontrol grubunda en az üç aydır gece nöbetine kalmayan 20-40 yaş arası premenapozal dönemde kadın sağlık çalışanları
3. Tiroid, DM, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi herhangi bir metabolik hastalığı olmayanlar
4. Vücut kitle indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olanlar
5. Herhangi bir medikal tedavi almayanlar

6. Sigara içmeyenler
7. Bilgilendirilmiş gönüllü onay formunu dolduranlar

### 3.2. Kan alma ve serum hazırlama

Çalışmamızda kontrol grubunda yer alan 25 gönüllüden alınan kanlar gündüz grubu, gece nöbet tutan 25 gönüllüden alınan kanlar ise gece grubu olarak belirlendi. Tüm gruplardan foliküler dönemde ve sabah 8 saatlik açlıkla, gece grubunda nöbet çıkışı olmasına dikkat edilerek 10 cc venöz kan örnekleri biyokimya tüplerine alındı. Tüpler 4000 rpm'de 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Tüpün üst kısmında kalan serum örnekleri kapaklı ependorf tüplerine ayrılarak etiketlendi. Ölçümler yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı. Ayrıca gönüllülerin boy ve kilo ölçümleri yapıldı.

### 3.3. İnsülin direncinin belirlenmesi

İnsülin direncinin belirlenmesinde HOMA-IR (homeostasis model assesment) formülü kullanıldı.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{Açlık plazma glukozu } (\text{mg/dl}) / 405$$

2,7'den yüksek olan HOMA-IR değerleri insülin direnci olarak değerlendirildi.

### 3.4. Vücut kitle indeksi hesaplanması

Çalışmaya katılan bireylerin; boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçüldü. Obezite ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine ( $\text{m}^2$ ) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanıldı.  $\text{VKİ} > 25$  olan gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

$$\text{Vücut Kitle indeksi } (\text{kg}/\text{m}^2) = \text{Vücut ağırlığı } (\text{kg}) / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$$

### 3.5. Kullanılan cihazlar ve kitler

- ELİSA Reader (ELx 800 UV, Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.)
- ELİSA Microplate Strip Washer (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.)
- Çeşitli hacimlerde ayarlanabilir otomatik pipetler (Ependorf 20-200 µl, 100-1000 µl transferpipette, Hamilton 300 µl multikanallı pipet)
- DIA Source Leptin ELİSA kiti
- Elabscience Melatonin ELİSA kiti
- Elabscience Ghrelin ELİSA kiti
- Nüve NF 1200 marka santrifüj cihazı
- Ependorf
- Pastör pipet
- Kırmızı biyokimya tüpü
- Vortex cihazı
- Roche Cobas 8000 Modüler Analizör c-702 Biyokimya Cihazı
- Roche Cobas 8000 Modüler Analizör e-602 Hormon Cihazı
- Elektro-mag M 420 BP Etüv

### 3.6. Yöntemler

Melatonin, leptin ve ghrelin düzeylerinin ölçümü ELISA yöntemi ile diğer ölçümler rutin biyokimyasal yöntemlerle çalışıldı.

### 3.6.1. Melatonin, leptin ve ghrelin ölçümü

Yöntem: ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Özgül antijen-antikor kompleksine alkalenfosfataz veya horseradish peroksidaz gibi bir enzim bağlanması ve bu enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülmesinin gösterilmesine dayalı immünokimyasal ölçüm tekniğidir.

Antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik testlerden biri olan ELISA yönteminde reaksiyon komponentlerinden biri katı faz yüzeyine bağlanır. Bu katı faz, mikrotitrasyon kuyucuğu olabilir. Bu bağlama nonspesifik adsorbsiyon, kimyasal veya immünokimyasal bağlama olabilir. Bu yöntemde ölçülecek antijeni içeren örnek katı faz antikoruyla bağlanması için bir süre inkübe edilir. Katı faz yıkandıktan sonra, bağlı antikordan farklı enzim işaretli antikor eklenir ve katı faz Ab:Ag:Ab-enzim sandviç kompleksi oluşur. Ortamdaki bağlı olmayan fazla antikor yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı eklenir. Enzim işaretleyici eklenen substratı ürüne dönüştürür, ürün miktarı antijen miktarı ile orantılıdır [268].



Resim 3.1. ELISA Yöntemi

#### Melatonin Düzeyinin Ölçülmesi

Serum melatonin düzeylerinin ölçülmesi için Elabscience Melatonin ELISA kiti (Katalog No: E-EL-H2016) kullanılmıştır. Yöntem, kompetitive ölçüm prensibine dayanır. Bu kit, Melatonin monoklonal antikor yaptığı kompleksin biyotin ile işaretlenmesi, yıkama ve inkübasyon sonrası substratlarla rengin önce maviye sonrasında sarı renge değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanmaktadır. Kullandığımız kitin özellikleri çizelge 3.1'de görülmektedir.

Çizelge 3.1. Elabscience Melatonin ELISA kiti

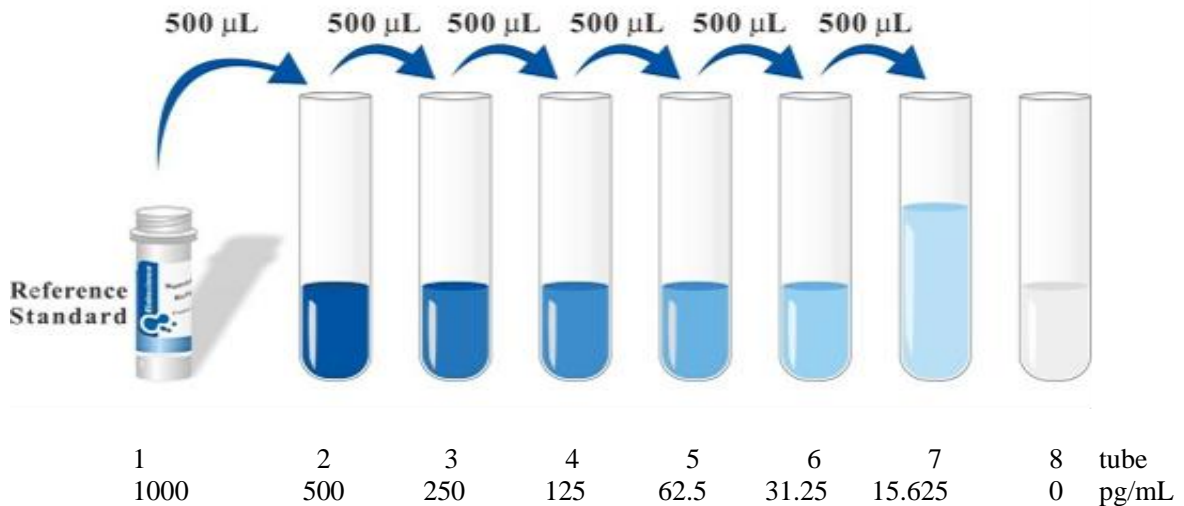
<b>Sensitivite</b>	9,38 pg/mL
<b>Ölçüm Aralığı</b>	15,63-1000 pg/mL
<b>Varyasyon Katsayısı</b>	<10%

*Kit İçeriği:*

- Micro Elisa Plate
- Referans Standart
- Referans Standart & Sample Dilüent
- Anti MT Antikor (biyotinle işaretlenmiş)
- Biyotinle İşaretlenmiş Antikor Dilüent
- HRP Konjugat
- HRP Konjugat Dilüent
- Yıkama Solüsyonu
- Substrat Reagent
- Stop Solüsyonu

*Standartların Hazırlanışı:*

Standartların hazırlanışı Çizelge 3.2'de gösterilmiştir. Seri dilüsyonlar şekil 3.1'de görülmektedir.



Şekil 3.1. Melatonin standart dilüsyonu

Çizelge 3.2. Melatonin kit standartlarının hazırlanışı

<b>Standart No:1 (Referans Standart)</b>	1000 pg/mL	1 mL Referans Standart
<b>Standart No:2</b>	500 pg/mL	500 µL Standart No:1 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:3</b>	250 pg/mL	500 µL Standart No:2 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:4</b>	125 pg/mL	500 µL Standart No:3 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:5</b>	62,5 pg/mL	500 µL Standart No:4 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:6</b>	31,25 pg/mL	500 µL Standart No:5 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:7</b>	15,63 pg/mL	500 µL Standart No:6 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:8</b>	0 pg/mL	1 mL Standart Dilüent

*Yıkama solüsyonu hazırlanışı:*

30 mL yıkama solüsyonu 720 mL distile su ile seyreltilerek 750 mL'lik yıkama solüsyonu hazırlandı.

*Deneyin yapılışı:*

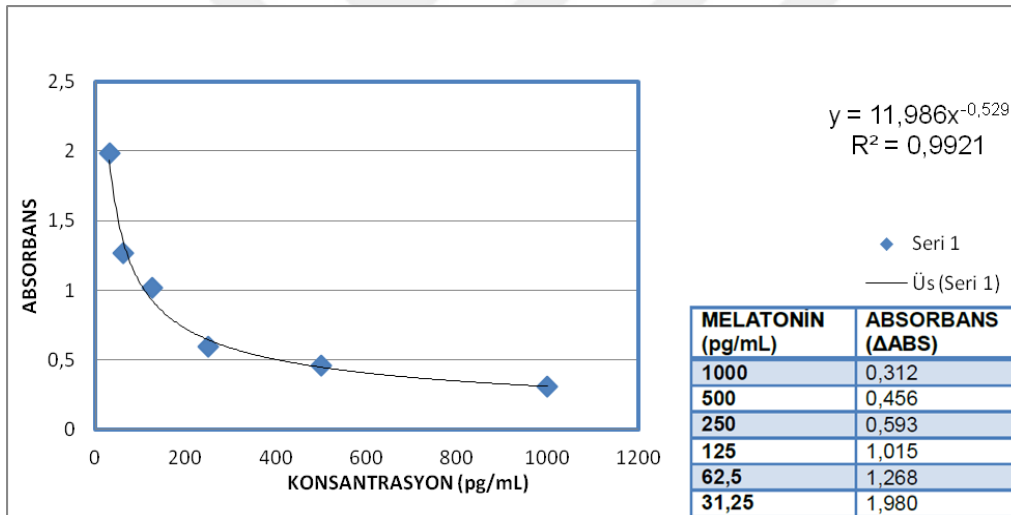
1. Blank, standartlar ve numuneler hepsi ayrı kuyucuklara olacak şekilde 50 µL konuldu.
2. Üzerine her bir kuyucuğa 50 µL biyotinle işaretlenmiş Anti MT Antikor eklendi.
3. 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
4. Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve kurutuldu.
5. Her bir kuyucuğa 100 µL HRP Konjugat eklendi.



6. 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
7. Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı ve kurutuldu.
8. Herbir kuyucuğa 90 µL substrat solüsyonu eklendi.
9. 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.
10. Herbir kuyucuğa 50 µL stop solüsyon eklendi.

### Hesaplama:

Stop solüsyonu kuyucuklara eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümüne dayanarak belirlendi. Şekil 3.2.'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemleri hesaplandı. Bu denklemlerden numunelerin konsantrasyonu "pg/mL" olarak belirlendi.



Şekil 3.1. Absorbansa karşı Melatonin konsantrasyon standart eğrisi

### Leptin Düzeyinin Ölçülmesi

Serum leptin düzeylerinin ölçülmesi için DAsource Leptin ELİSA kiti (Katalog No: KAP2281) kullanılmıştır. Yöntem, kompetitive ölçüm prensibine dayanır. Bu kit, Leptinin monoklonal antikor yaptığı kompleksin biyotin ile işaretlenmesi, yıkama ve inkübasyon sonrası substratlarla rengin önce maviye sonrasında sarı renge değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanmaktadır. Kullandığımız kitin özellikleri çizelge 3.3'de görülmektedir.

Çizelge 3.3. DAsource leptin ELISA kiti

<b>Özgüllük</b>	3 µg/mL			
<b>Saptama Sınırı</b>	0,04 ng/mL			
<b>Çalışma İçi</b>	<b>Serum</b>	<b>N</b>	<b>&lt;X&gt; ± SD (ng/ml)</b>	<b>CV (%)</b>
	A	10	1,5±0,2	13,3
	B	10	9,0±0,9	10,0
	C	10	43,4±1,5	3,5
<b>Çalışmalar Arası</b>	<b>Serum</b>	<b>N</b>	<b>&lt;X&gt; ± SD (ng/ml)</b>	<b>CV (%)</b>
	A	20	5,9±0,6	10,2
	B	20	18,9±2,4	12,7

**Kit içeriği:**

- Micro Elisa Plate
- Ab-Leptin HRP Konjugat
- Cal 0
- Cal N (N=1,2,3,4,5)
- İnkübasyon Buffer
- Yıkama Solüsyonu
- Kontrol 1
- Kontrol 2
- Kromojenik TMB Solüsyon
- Stop Solüsyonu

**Kalibratör ve kontrollerin hazırlanışı:**

Kalibratör 0'a 1 mL, diğer kalibratörlere 500 µL distile su eklendi. Kontrollere 500 µL distile su eklendi.

*Yıkama solüsyonu hazırlanışı:*

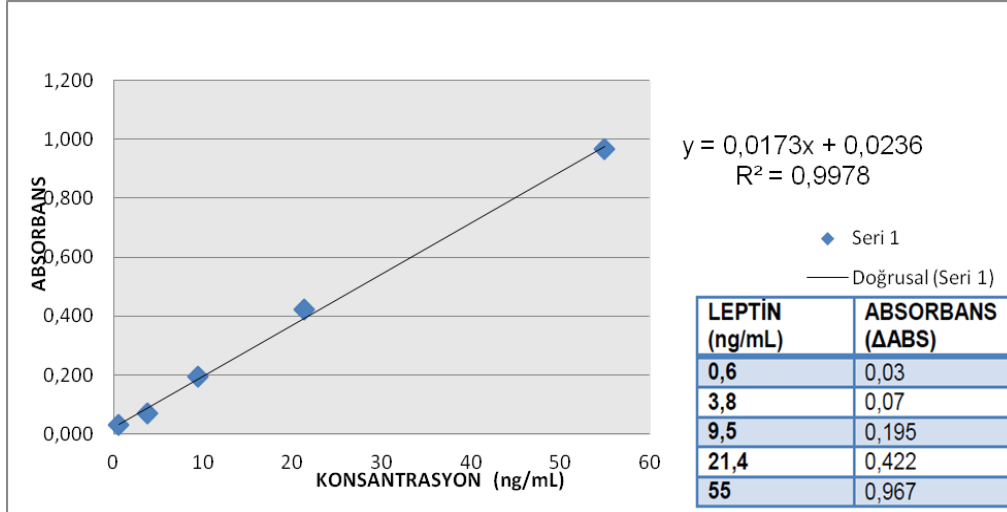
5 mL yıkama solüsyonu 995 mL distile su ile seyreltilerek 1000 mL'lik yıkama solüsyonu hazırlandı.

*Deneyin yapılışı:*

1. Kalibratör, kontrol ve numuneler hepsi ayrı kuyucuklara olacak şekilde 50  $\mu$ L konuldu.
2. Üzerine herbir kuyucuğa 100  $\mu$ L Anti Leptin HRP Konjugat eklendi.
3. Herbir kuyucuğa 50  $\mu$ L inkübasyon buffer eklendi.
4. Oda sıcaklığında 700 rpm horizontal shakerda 2 saat bekletildi.
5. Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı ve kurutuldu.
6. Herbir kuyucuğa 100  $\mu$ L TMB solüsyonu eklendi.
7. Oda sıcaklığında 700 rpm horizontal shakerda 30 dakika, güneş ışığından koruyarak bekletildi.
8. Herbir kuyucuğa 200  $\mu$ L stop solüsyonu eklendi.

*Hesaplama:*

Stop solüsyonu kuyucuklara eklendikten sonra 10 dakika içinde 450-490 nm dalga boyu arasında spektrofotometrik ölçüme dayanarak belirlendi. Şekil 3.3.'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemleri hesaplandı. Bu denklemlerden numunelerin konsantrasyonu "ng/mL" olarak belirlendi.



Şekil 3.2. Absorbansa karşı Leptin konsantrasyon standart eğrisi

### Ghrelın Düzeyinin Ölçülmesi

Serum ghrelın düzeylerinin ölçülmesi için Elabscience Ghrelın ELİSA kiti (Katalog No: E-EL-H1919) kullanılmıştır. Yöntem, kompetitive ölçüm prensibine dayanır. Bu kit, ghrelının monoklonal antikor yaptığı kompleksin biyotin ile işaretlenmesi, yıkama ve inkübasyon sonrası substratlarla rengin önce maviye sonrasında sarı renge değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanmaktadır. Kullandığımız kitin özellikleri çizelge 3.4'de görülmektedir.

Çizelge 3.4. Elabscience ghrelın ELISA kiti

<b>Sensitivite</b>	0,094 ng/mL
<b>Ölçüm Aralığı</b>	0,156-10 ng/mL
<b>Varyasyon Katsayısı</b>	<10%

#### *Kit İçeriği:*

- Micro Elisa Plate
- Referans Standart
- Referans Standart & Sample Dilüent
- Anti Ghrelın Antikor (biyotinle işaretlenmiş)
- Biyotinle İşaretlenmiş Antikor Dilüent
- HRP Konjugat
- HRP Konjugat Dilüent

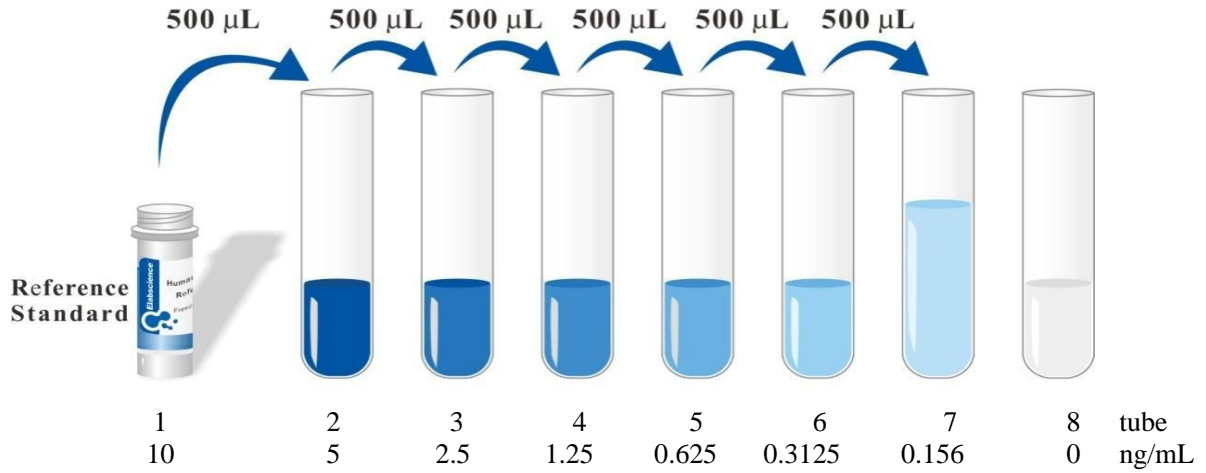
- Yıkama Solüsyonu
- Substrat Reagent
- Stop Solüsyonu

*Standartların Hazırlanışı:*

Standartların hazırlanışı Çizelge 3.5’de gösterilmiştir. Seri dilüsyonlar şekil 3.4’de görülmektedir.

Çizelge 3.5. Ghrelin kit standartlarının hazırlanışı

<b>Standart No:1 (Referans Standart)</b>	10 ng/mL	1 mL Referans Standart
<b>Standart No:2</b>	5 ng/mL	500 µL Standart No:1 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:3</b>	2,5 ng/mL	500 µL Standart No:2 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:4</b>	1,25 ng/mL	500 µL Standart No:3 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:5</b>	0,63 ng/mL	500 µL Standart No:4 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:6</b>	0,31 ng/mL	500 µL Standart No:5 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:7</b>	0,16 ng/mL	500 µL Standart No:6 + 500 µL Standart Dilüent
<b>Standart No:8</b>	0 pg/mL	1 mL Standart Dilüent



Şekil 3.3. Ghrelin standart dilüsyonu

*Yıkama solüsyonu hazırlanışı:*

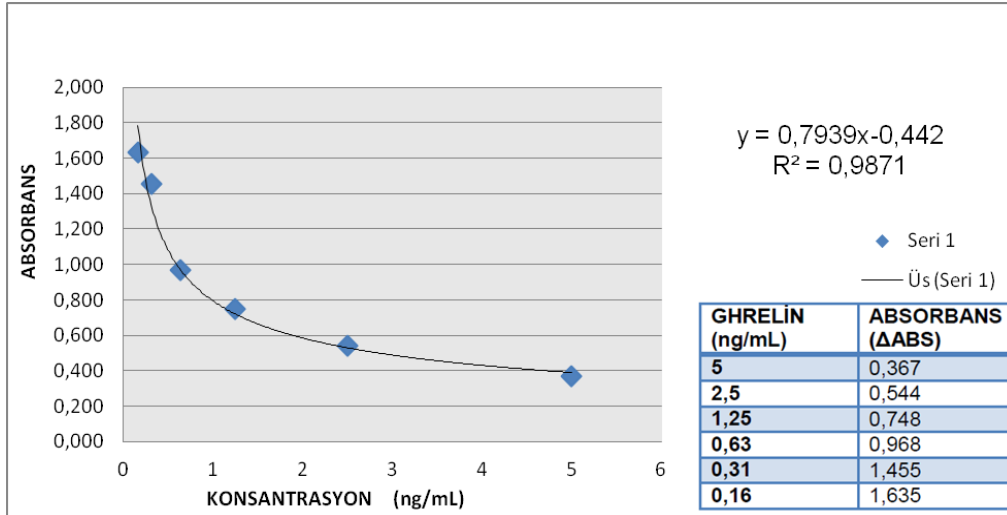
30 mL yıkama solüsyonu 720 mL distile su ile seyreltilerek 750 mL'lik yıkama solüsyonu hazırlandı.

*Deneyin yapılışı:*

1. Blank, standartlar ve numuneler hepsi ayrı kuyucuklara olacak şekilde 50 µL konuldu.
2. Üzerine her bir kuyucuğa 50 µL biyotinle işaretlenmiş Anti Ghrelin Antikor eklendi.
3. 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
4. Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve kurutuldu.
5. Her bir kuyucuğa 100 µL HRP Konjugat eklendi.
6. 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
7. Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı ve kurutuldu.
8. Her bir kuyucuğa 90 µL substrat solüsyonu eklendi.
9. 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.
10. Her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyon eklendi.

### Hesaplama:

Stop solüsyonu kuyucuklara eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümüne dayanarak belirlendi. Şekil 3.5.'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemleri hesaplandı. Bu denklemden numunelerin konsantrasyonu "ng/mL" olarak belirlendi.



Şekil 3.4. Absorbansa karşı Ghrelin konsantrasyon standart eğrisi

### 3.6.2. Çalışma grubuna uygulanan rutin biyokimyasal testler

#### Açlık Kan Şekeri Ölçümü

Kan Şekeri düzeyleri, Roche Diagnostics firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak Roche Cobas 8000 Modüler Analizör c-702 Biyokimya otoanalizöründe fotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Referans değerler; 74-106 mg/dL

#### İnsülin Ölçümü:

İnsülin düzeyleri, Roche Diagnostics firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak Roche Cobas 8000 Modüler Analizör e-602 Hormon otoanalizöründe immünokimyasal yöntemlerle ölçüldü.

Referans değerler; 2,6-24,9 µU/mL

### Kolesterol Ölçümü

Kolesterol düzeyleri, Roche Diagnostics firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak Roche Cobas 8000 Modüler Analizör c-702 Biyokimya otoanalizöründe fotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Referans değerler; <200 mg/dL

### Trigliserid Ölçümü

Trigliserid düzeyleri, Roche Diagnostics firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak Roche Cobas 8000 Modüler Analizör c-702 Biyokimya otoanalizöründe fotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Referans değerler; <150 mg/dL

### HDL Kolesterol Ölçümü

HDL Kolesterol, Roche Diagnostics firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak Roche Cobas 8000 Modüler Analizör c-702 Biyokimya otoanalizöründe fotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Kadınlar için referans değerler; 45-65 mg/dL

### LDL Kolesterol Ölçümü

LDL Kolesterol, Roche Diagnostics firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak Roche Cobas 8000 Modüler Analizör c-702 Biyokimya otoanalizöründe fotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Referans değerler; <130 mg/dL



### 3.7. Verilerin Analizi

İstatistiksel analiz olarak SPSS (Statistical Package for Social Science) 15 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan ve standart sapma olarak hesaplandı. Veri sayısının 30'un altında olması sebebiyle parametrik koşullar sağlanmamış oldu ve nonparametrik testler seçildi. Buna göre verilerin analizi yapılırken bağımsız iki değişken arasında kullanılan Mann-Whitney U testi yapıldı. Ayrıca korelasyon analizi de yine nonparametrik test olan sperman korelasyonu ile incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak  $p < 0,001$  kuvvetli anlamlı,  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.





## 4. BULGULAR

Çalışmada 20-40 yaş aralığında, en az 3 aydır gece nöbet tutan ve en az 3 aydır gündüz çalışan sağlıklı kadın sağlık çalışanlarının serumlarında 8 saatlik açlık sonucunda alınan venöz kandan melatonin, leptin, ghrelin, açlık kan şekeri, insülin, kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri ölçülmüş ve HOMA değerleri hesaplanmıştır. Çalışmanın başlangıcında boy ve kilo ölçümleri yapılarak VKİ hesaplanmıştır. Gece ve gündüz grubunun parametre sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

### 4.1. Gece ve Gündüz Gruplarının Melatonin, Leptin, Ghrelin, Açlık Kan Şekeri, İnsülin, HOMA, Kolesterol, Trigliserid, HDL ve LDL Düzeyleri

Çizelge 4.1'de gece ve gündüz gruplarına ait ortalama medyan, minimum ve maksimum değerleri görülmektedir.

Çalışmamızda gece nöbet tutmakta olan gece grubunun melatonin seviyeleri  $346,49 \pm 225,0$  pg/mL, gündüz grubunun melatonin seviyeleri ise  $565,05 \pm 320,82$  pg/mL olarak bulunmuştur. Mann-Whitney U testi ile grupların karşılaştırılması sonucu gece grubunda melatonin seviyeleri gündüz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ( $p < 0,01$ )

Gece grubu leptin seviyeleri  $3,99 \pm 2,35$  ng/mL, gündüz grubu leptin seviyeleri ise  $6,33 \pm 5,58$  ng/mL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gündüz grubunda leptin seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Çalışmamızda gece grubu ghrelin seviyeleri  $3,31 \pm 3,05$  ng/mL, gündüz grubu ghrelin seviyeleri ise  $2,92 \pm 2,77$  ng/mL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gündüz grubunda ghrelin seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Gece grubu AKŞ seviyeleri  $91,36 \pm 13,77$  mg/dL, gündüz grubu AKŞ seviyeleri ise  $85,88 \pm 6,96$  mg/dL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gece grubunda açlık kan şekeri seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Gece grubu insülin seviyeleri  $12,49 \pm 11,45$   $\mu$ U/mL, gündüz grubu insülin seviyeleri ise  $10,78 \pm 5,48$   $\mu$ U/mL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gece grubunda insülin seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre olan insülin direnci ise açlık kan şekeri ve açlık insülini düzeyleri baz alınarak hesaplanmış ve HOMA-IR değeri elde edilmiştir. Gece grubu HOMA-IR değerleri  $2,89 \pm 2,69$ , gündüz grubu HOMA-IR değerleri ise  $2,31 \pm 1,21$  olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gece grubunda HOMA-IR değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Gece grubu kolesterol seviyeleri  $209,72 \pm 81,18$  mg/dL, gündüz grubu kolesterol seviyeleri ise  $200,20 \pm 44,54$  mg/dL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gece grubunda kolesterol seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Gece grubu trigliserid seviyeleri  $123,12 \pm 108,44$  mg/dL, gündüz grubu trigliserid seviyeleri ise  $118,76 \pm 47,37$  mg/dL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gece grubunda trigliserid seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

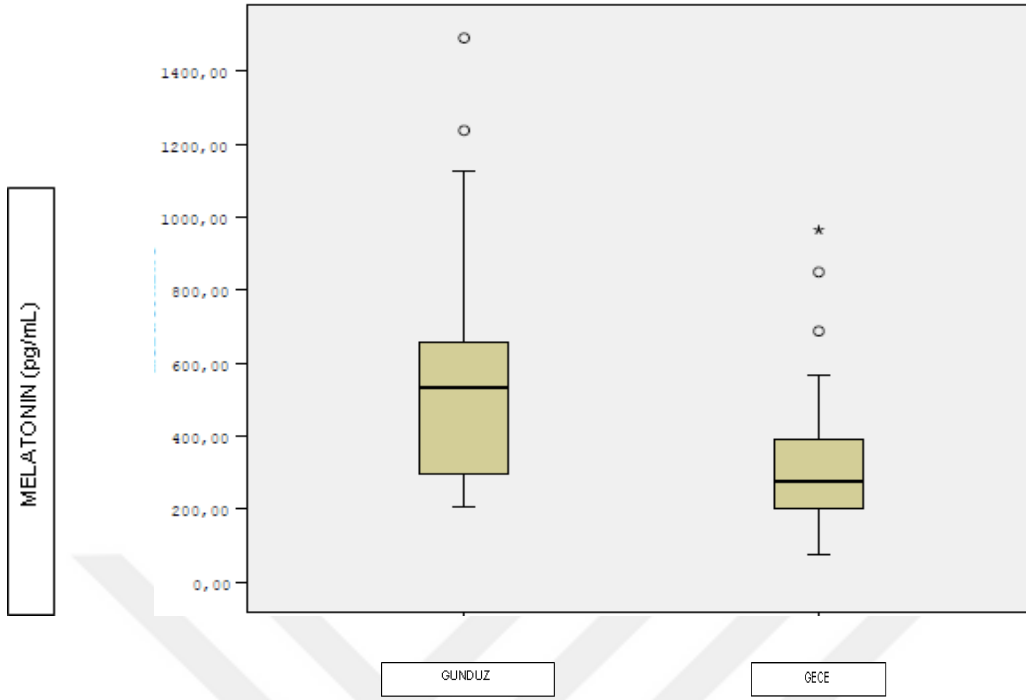
Gece grubu HDL seviyeleri  $49,48 \pm 16,56$  mg/dL, gündüz grubu HDL seviyeleri ise  $48,40 \pm 12,88$  mg/dL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gündüz grubunda HDL seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Gece grubu LDL seviyeleri  $106,80 \pm 36,54$  mg/dL, gündüz grubu LDL seviyeleri ise  $123,64 \pm 37,96$  mg/dL olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre gündüz grubunda LDL seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ )

Çalışmamızda gece ve gündüz grupları arasında karşılaştırdığımız bir diğer parametre vücut kitle indeksidir. Gönüllülerin boy ve kilo ölçümleri ile hesaplanan VKİ gece grubunda  $28,50 \pm 2,42$  kg/m<sup>2</sup>, gündüz grubunda ise  $28,50 \pm 3,55$  kg/m<sup>2</sup>'dir. Bu değerlere göre gece ve gündüz gruplarının VKİ'leri arasında istatistiksel olarak bir fark yoktur. ( $p > 0,05$ )

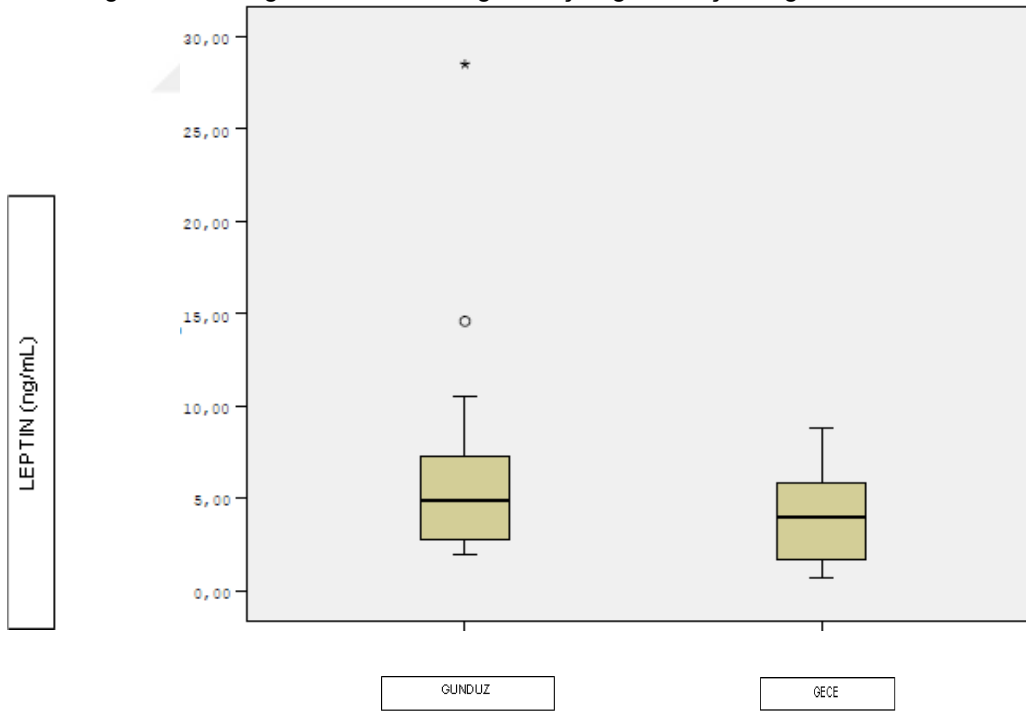
Çizelge 4.1. Gece ve gündüz gruplarına ait parametrelerin medyan, minimum ve maksimum değerleri

PARAMETRELER	Medyan		Minimum Değer		Maksimum Değer	
	GECE	GÜNDÜZ	GECE	GÜNDÜZ	GECE	GÜNDÜZ
MELATONİN pg/mL	273,98	534,11	73,92	205,55	964,46	1490,43
LEPTİN ng/mL	3,95	4,88	0,66	1,99	8,81	28,52
GHRELİN ng/mL	2,03	1,57	0,4	0,8	11,84	10,54
AKŞ mg/dL	88	86	76	66	127	98
İNSÜLİN µU/mL	8,83	10,1	1,34	3,32	58,78	26,64
HOMA-IR	2	2	0,26	0,69	12,05	5,59
KOLESTEROLmg/dL	182	193	138	134	452	316
TRİGLİSERİD mg/dL	88	109	46	50	569	232
HDL mg/dL	47	48	23	26	82	85
LDL mg/dL	101	117	47	68	199	229



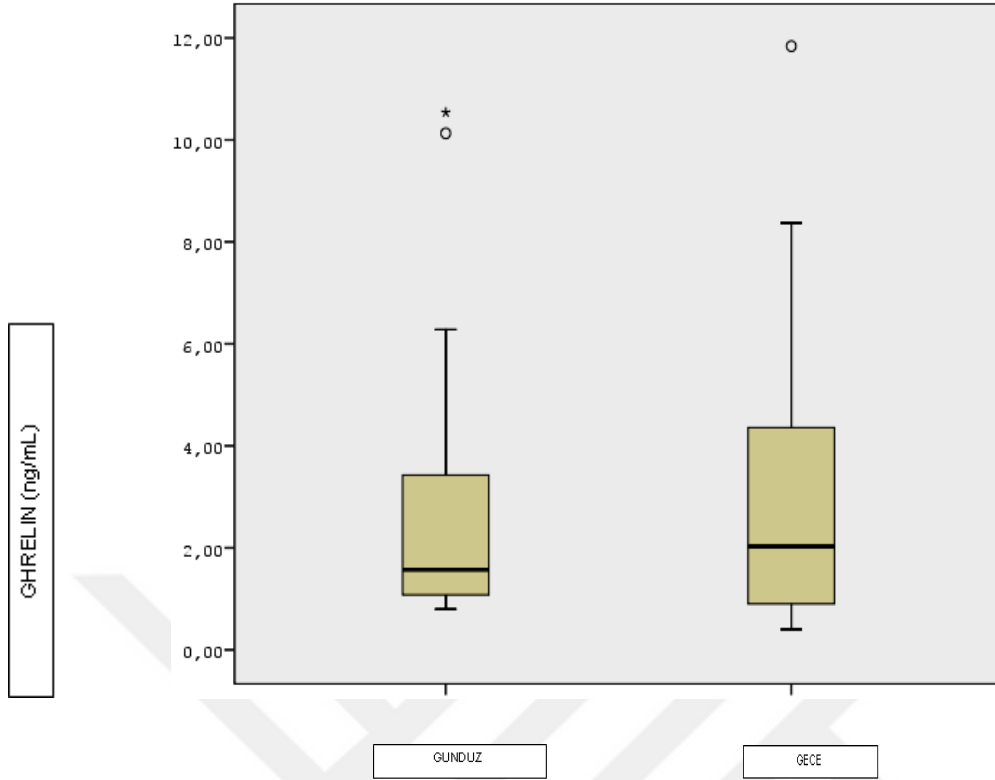
Şekil 4.1. Gündüz ve gece gruplarına ait serum melatonin değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥:alt değer —:ortanca değer ○:uç değer ★:aşırı değer



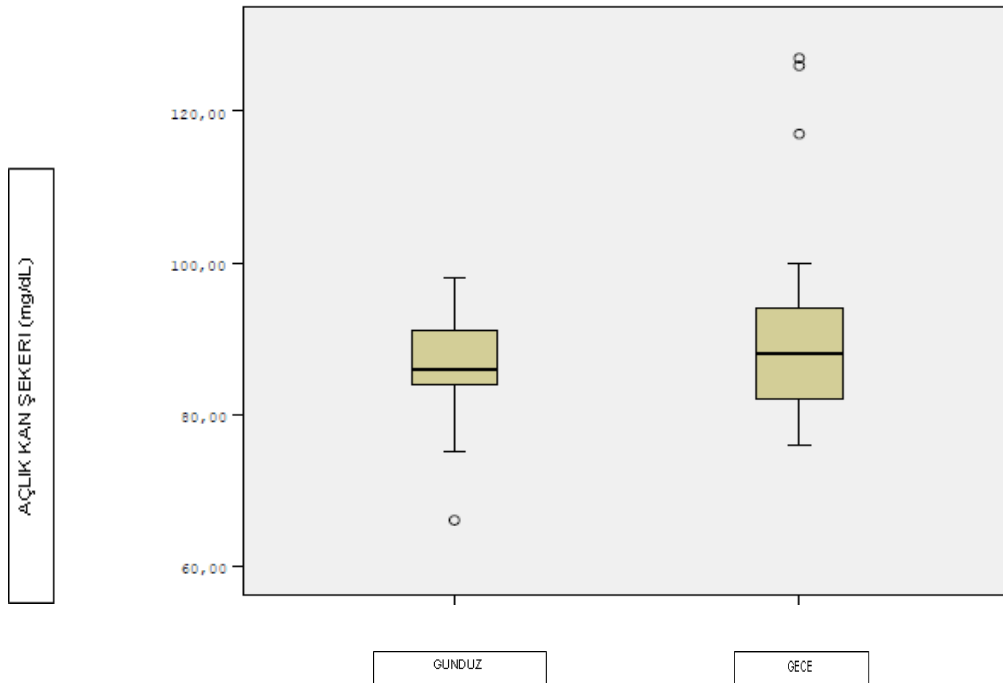
Şekil 4.2. Gündüz ve gece gruplarına ait serum leptin değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥:alt değer —:ortanca değer ○: uç değer ★:aşırı değer



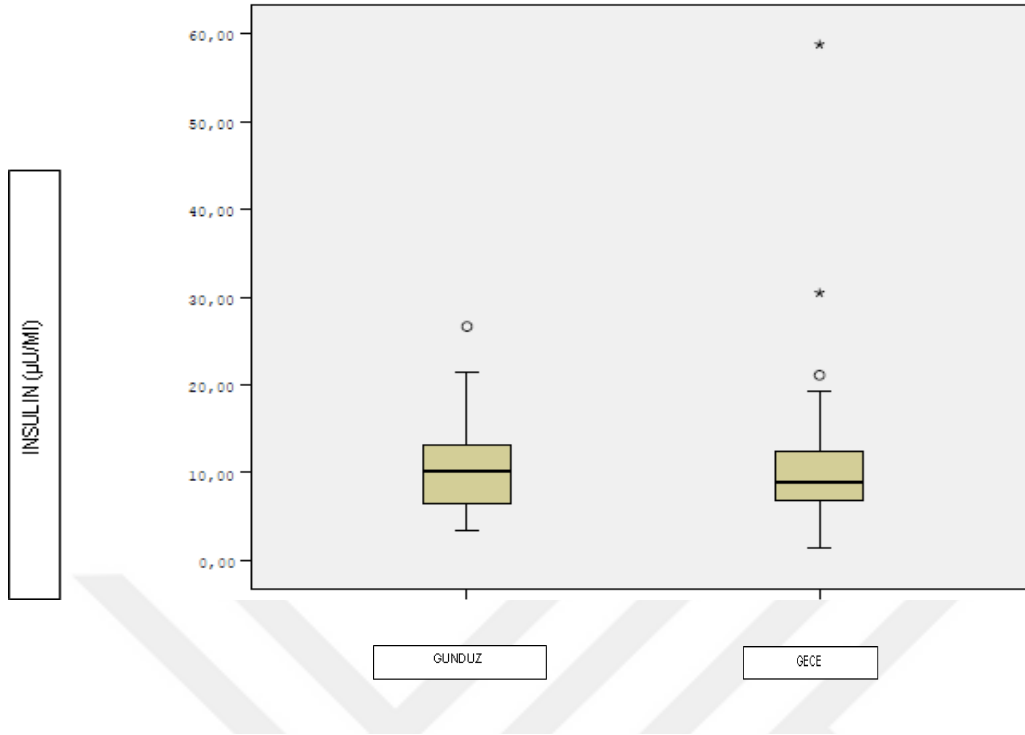
Şekil 4.3. Gündüz ve gece gruplarına ait serum ghrelin değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥:alt değer —:ortanca değer ○:uç değer ★:aşırı değer



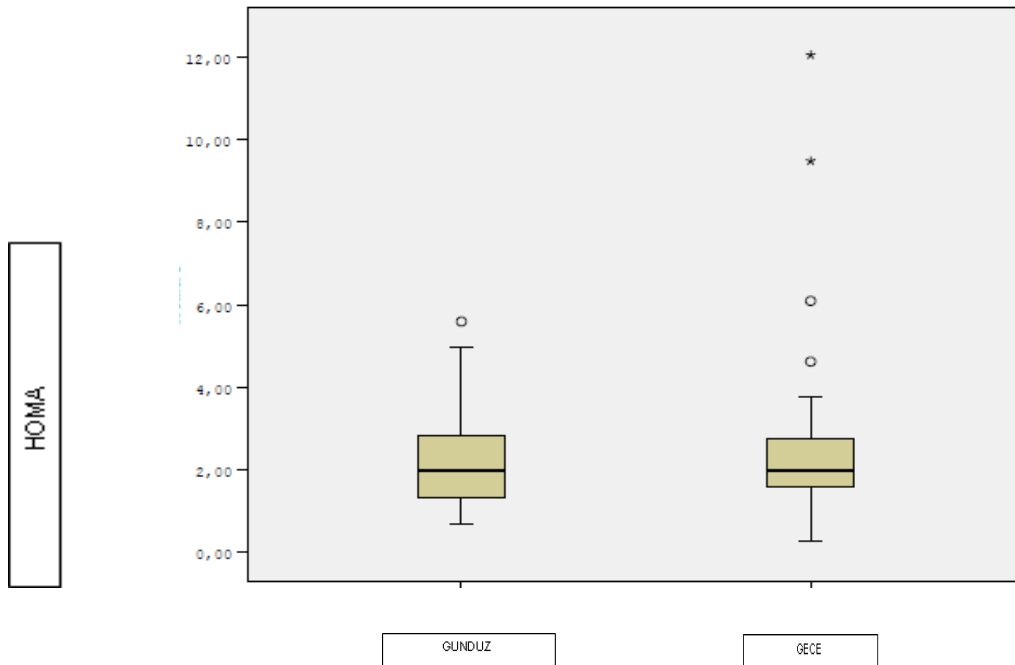
Şekil 4.4. Gündüz ve gece gruplarına ait serum açlık kan şekeri değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥:alt değer —:ortanca değer ○:uç değer ★:aşırı değer



Şekil 4.5. Gündüz ve gece gruplarına ait serum insülin değerleri box-plot grafikleri

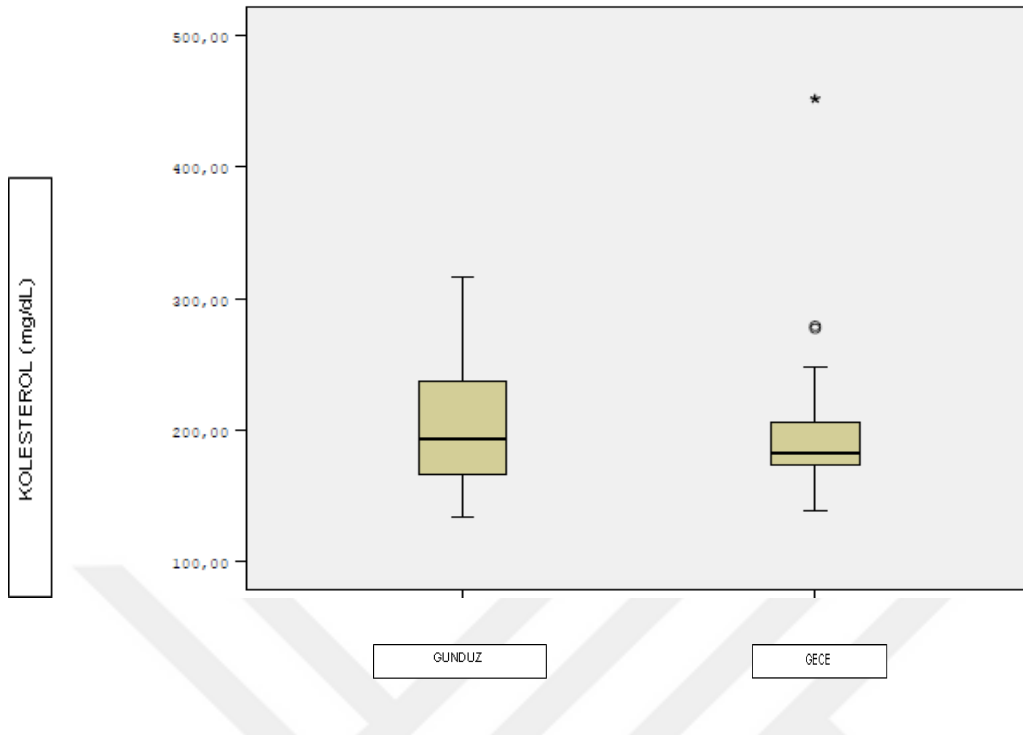
T:üst değer ⊥: alt değer —: ortanca değer ○:uç değer ★:aşırı değer



Şekil 4.6. Gündüz ve gece gruplarına ait serum insülin direnci değerleri box-plot grafikleri

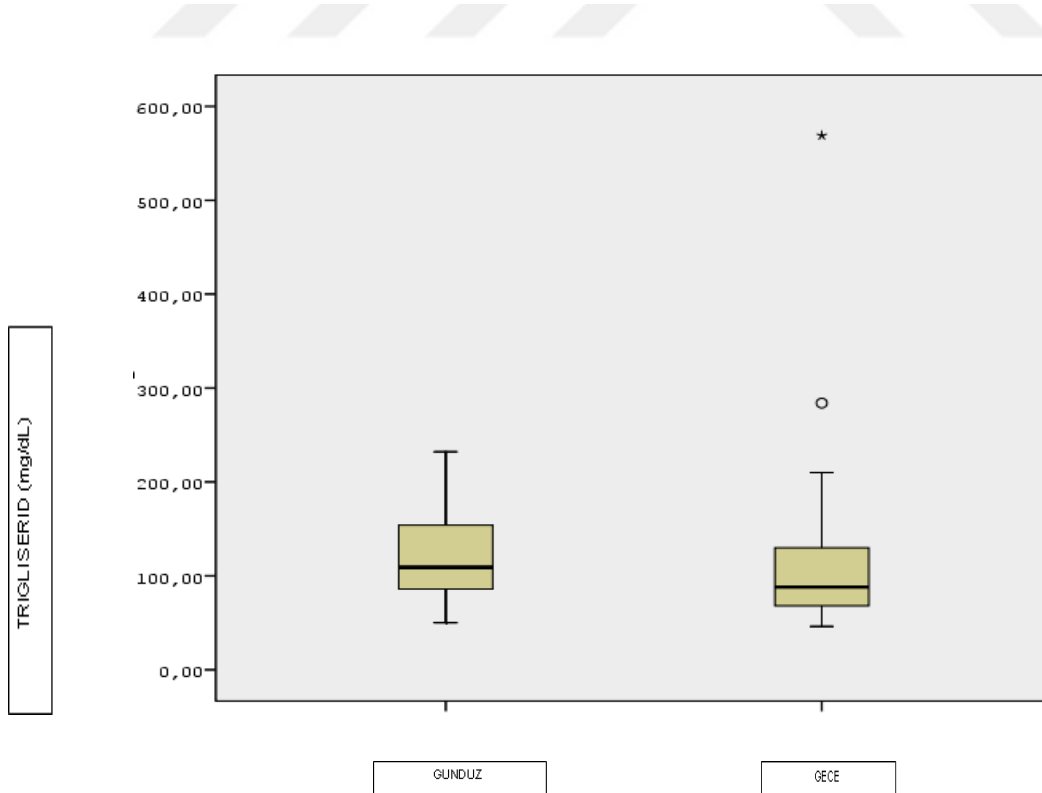
T:üst değer ⊥: alt değer —: ortanca değer ○: uç değer ★:aşırı değer





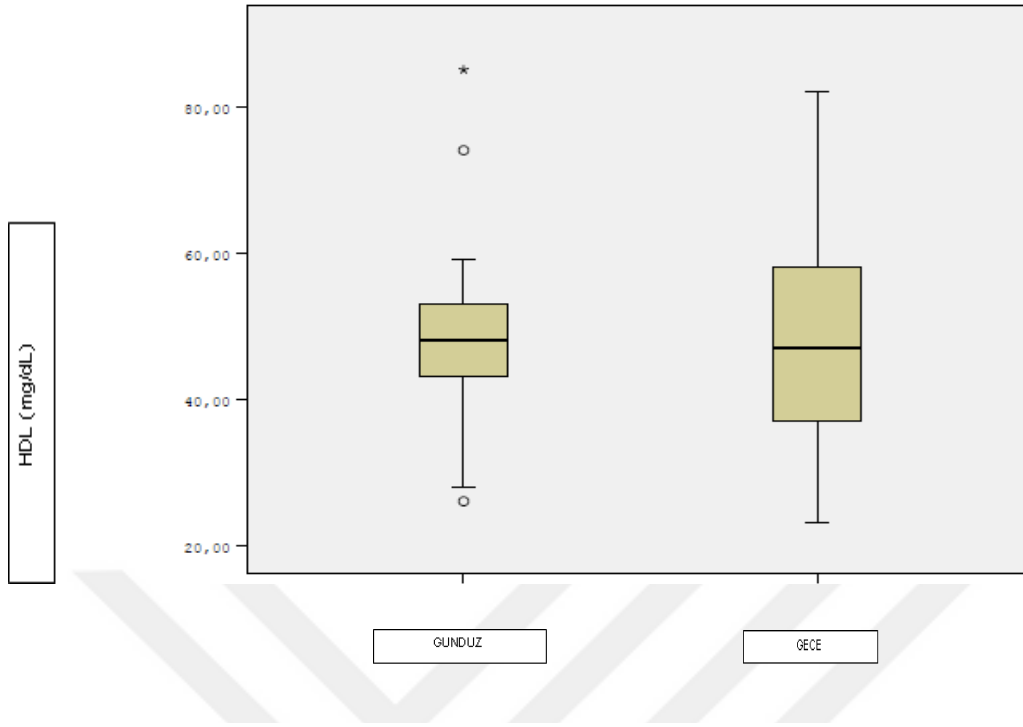
Şekil 4.7. Gündüz ve gece gruplarına ait serum kolesterol değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥ : alt değer — : ortanca değer ○ : uç değer ★:aşırı değer



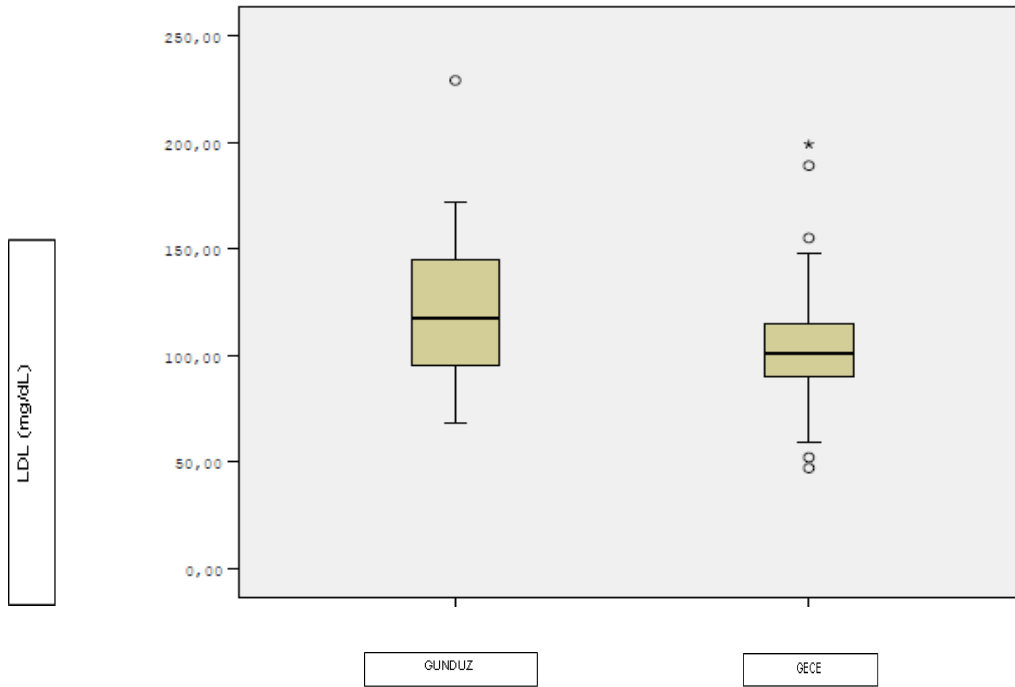
Şekil 4.8. Gündüz ve gece gruplarına ait serum trigliserid değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥ : alt değer — : ortanca değer ○ : uç değer ★:aşırı değer



Şekil 4.9. Gündüz ve gece gruplarına ait serum HDL değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥ : alt değer — : ortanca değer ○ : uç değer ★:aşırı değer



Şekil 4.10. Gündüz ve gece gruplarına ait serum LDL değerleri box-plot grafikleri

T:üst değer ⊥ : alt değer — : ortanca değer ○ : uç değer ★:aşırı değer

Çizelge 4.2. Gece grubu parametrelerine ait spearmans rho korelasyon analiz çizelgesi

PARAMETRELER Birim		MELATONİN pg/mL	LEPTİN ng/mL	GHRELİN ng/mL	AKŞ mg/dL	İNSÜLİN µU/mL	HOMA	KOLESTER OL mg/dL	TRİGLİSERİD mg/dL	HDL mg/dL	LDL mg/dL	VKİ kg/m <sup>2</sup>
MELATONİN pg/mL	r	1,000	0,204	0,183	-0,152	0,135	0,076	0,006	-0,301	<b>0,602**</b>	0,045	-0,094
	p	.	0,328	0,381	0,468	0,519	0,717	0,978	0,144	0,001	0,832	0,654
LEPTİN ng/mL	r	0,204	1,000	0,101	-0,032	<b>-0,425*</b>	-0,324	0,388	0,252	0,030	0,157	-0,382
	p	0,328	.	0,630	0,880	0,034	0,114	0,056	0,225	0,886	0,453	0,060
GHRELİN ng/mL	r	0,183	0,101	1,000	0,124	0,092	0,129	-0,074	-0,112	-0,051	-0,252	<b>0,537**</b>
	p	0,381	0,630	.	0,556	0,662	0,538	0,726	0,593	0,809	0,224	0,006
AKŞ mg/dL	r	-0,152	-0,032	0,124	1,000	0,259	<b>0,437*</b>	0,269	0,018	-0,063	0,165	0,186
	p	0,468	0,880	0,556	.	0,212	0,029	0,194	0,932	0,766	0,431	0,373
İNSÜLİN µU/mL	r	0,135	<b>-0,425*</b>	0,092	0,259	1,000	<b>0,957**</b>	-0,135	0,077	-0,168	-0,197	0,393
	p	0,519	0,034	0,662	0,212	.	0,000	0,518	0,715	0,423	0,346	0,052
HOMA	r	0,076	-0,324	0,129	<b>0,437*</b>	<b>0,957**</b>	1,000	-0,087	<b>0,595**</b>	-0,231	-0,173	<b>0,419*</b>
	p	0,717	0,114	0,538	0,029	0,000	.	0,678	0,000	0,266	0,409	0,037

\*\* Güçlü korelasyon

\* Zayıf korelasyon

Çizelge 4.2. (devam) Gece grubu parametrelerine ait spearmans rho korelasyon analiz çizelgesi

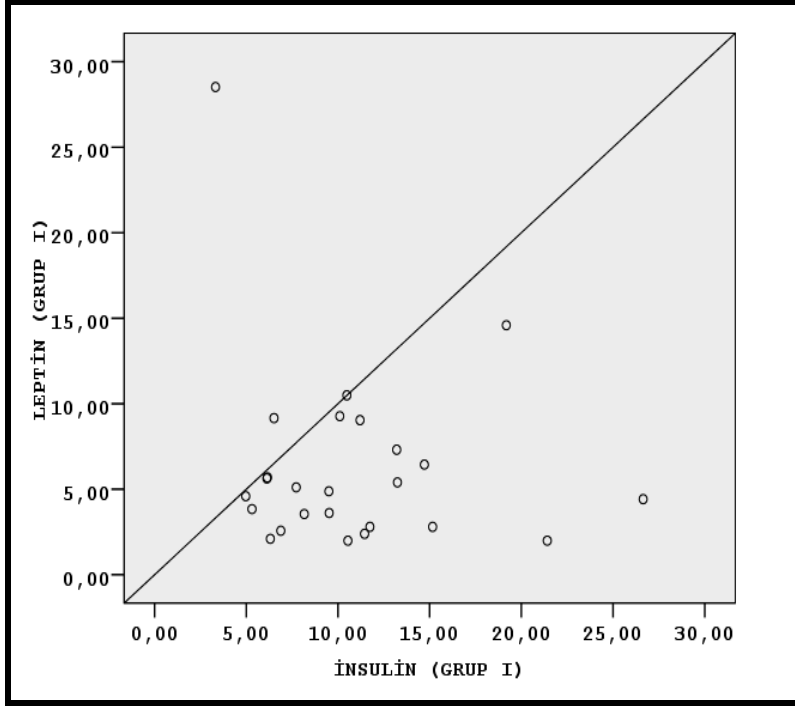
PARAMETRELER Birim		MELATONİN pg/mL	LEPTİN ng/mL	GHRELİN ng/mL	AKŞ mg/dL	İNSÜLİN µU/mL	HOMA	KOLESTER OL mg/dL	TRİGLİSERİD mg/dL	HDL mg/dL	LDL mg/dL	VKİ kg/m <sup>2</sup>
KOLESTEROL mg/dL	r	0,006	0,388	-0,074	0,269	-0,135	-0,087	1,000	<b>0,437*</b>	-0,128	0,329	0,065
	p	0,978	0,056	0,726	0,194	0,518	0,678	.	0,029	0,542	0,108	0,758
TRİGLİSERİD mg/dL	r	-0,301	0,252	-0,112	0,018	0,077	<b>0,595**</b>	<b>0,437*</b>	1,000	<b>-0,689**</b>	-0,090	0,116
	p	0,144	0,225	0,593	0,932	0,715	0,000	0,029	.	0,000	0,670	0,579
HDL mg/dL	r	<b>0,602**</b>	0,030	-0,051	-0,063	-0,168	-0,231	-0,128	<b>-0,689**</b>	1,000	0,227	-0,308
	p	0,001	0,886	0,809	0,766	0,423	0,266	0,542	0,000	.	0,276	0,134
LDL mg/dL	r	0,045	0,157	-0,252	0,165	-0,197	-0,173	0,329	-0,090	0,227	1,000	-0,124
	p	0,832	0,453	0,224	0,431	0,346	0,409	0,108	0,670	0,276	.	0,555
VKİ kg/m <sup>2</sup>	r	-0,094	-0,382	<b>0,537**</b>	0,186	0,393	<b>0,419*</b>	0,065	0,116	-0,308	-0,124	1,000
	p	0,654	0,060	0,006	0,373	0,052	0,037	0,758	0,579	0,134	0,555	.

\*\* Güçlü korelasyon

\* Zayıf korelasyon

Gece grubu ve gündüz grubu parametreleri için korelasyon analizi Spearman's rho testi ile yapılmıştır. Buna göre gece grubunda melatonin ve HDL ( $r=0,602$ ,  $p=0,001$ ), ghrelin ve VKİ ( $r=0,537$ ,  $p=0,006$ ), AKŞ ve HOMA ( $r=0,437$ ,  $p=0,029$ ), insülin ve HOMA ( $r=0,957$ ,  $p=0,000$ ), kolesterol ve trigliserid ( $r=0,437$ ,  $p=0,029$ ), HOMA ve VKİ ( $r=0,419$ ,  $p=0,037$ ), HOMA ve trigliserid ( $r=0,595$ ,  $p=0,000$ ) arasında pozitif korelasyon görülürken, leptin ve insülin ( $r=-0,425$ ,  $p=0,034$ ), trigliserid ve HDL ( $r=-0,689$ ,  $p=0,000$ ) arasında negatif korelasyon görülmüştür. (Çizelge 4.3)

Gündüz grubunda ise insülin ve HOMA ( $r=0,988$ ,  $p=0,000$ ), trigliserid ve kolesterol ( $r=0,642$ ,  $p=0,001$ ), kolesterol ve LDL ( $r=0,967$ ,  $p=0,000$ ), LDL ve trigliserid ( $r=0,584$ ,  $p=0,002$ ), VKİ ve trigliserid ( $r=0,444$ ,  $p=0,026$ ) arasında pozitif korelasyon görülürken, melatonin ve insülin ( $r=-0,420$ ,  $p=0,036$ ), melatonin ve HOMA ( $r=-0,427$ ,  $p=0,033$ ), trigliserid ve HDL ( $r=-0,493$ ,  $p=0,012$ ) arasında negatif korelasyon görülmüştür. (Çizelge 4.4)

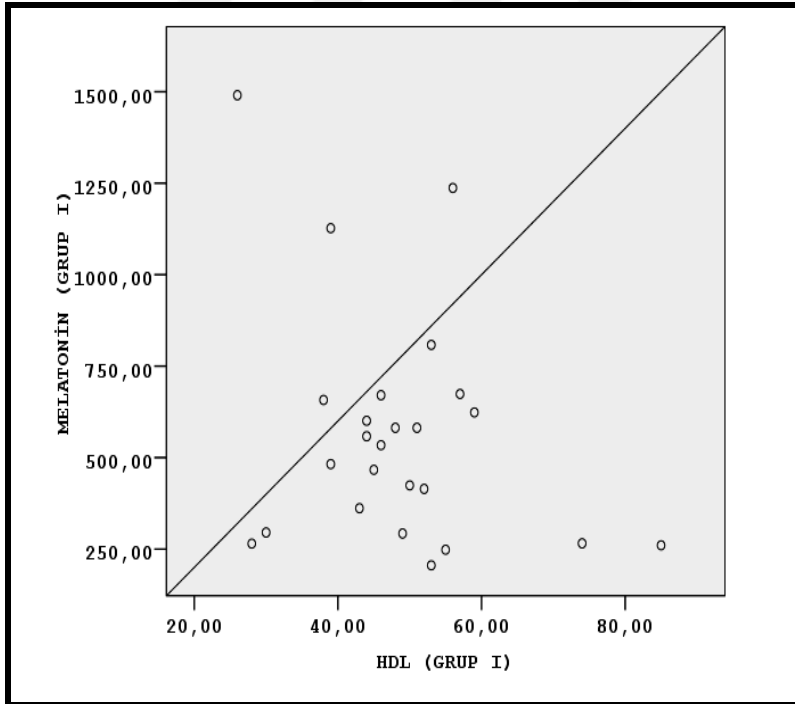


r: -0,425

p: 0,034

Zayıf korelasyon

Şekil 4.11. Gece grubu leptin ve insülin arasındaki korelasyon grafiği

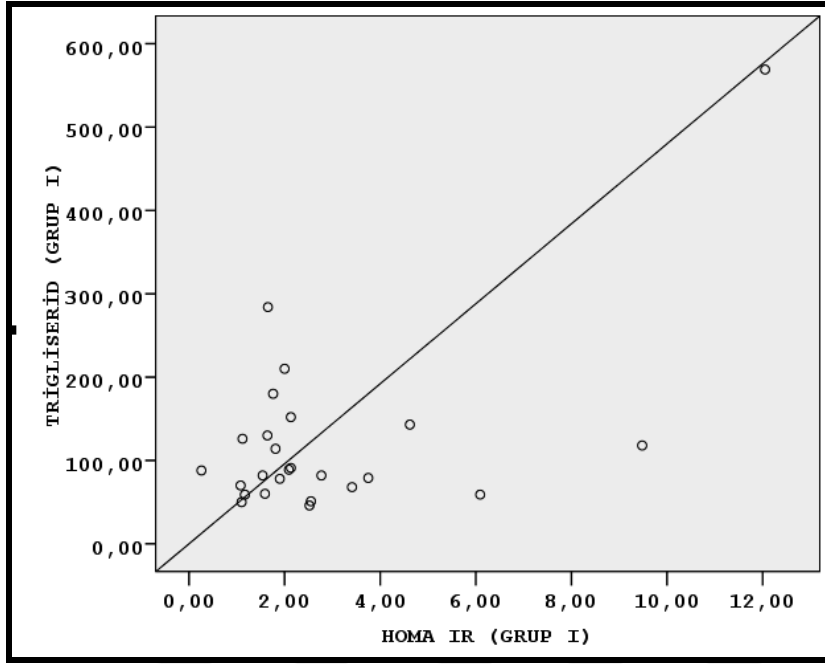


r: 0,602

p: 0,001

Kuvvetli  
korelasyon

Şekil 4.12. Gece grubu melatonin ve HDL arasındaki korelasyon grafiği

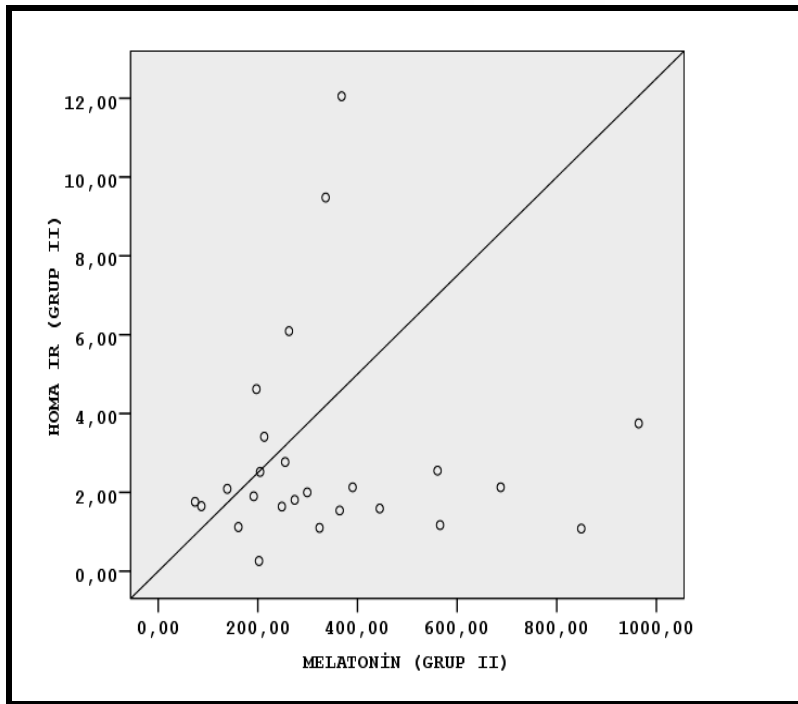


r: 0,595

p: 0,001

Kuvvetli  
korelasyon

Şekil 4.13. Gece grubu trigliserid ve HOMA-IR arasındaki korelasyon grafiği

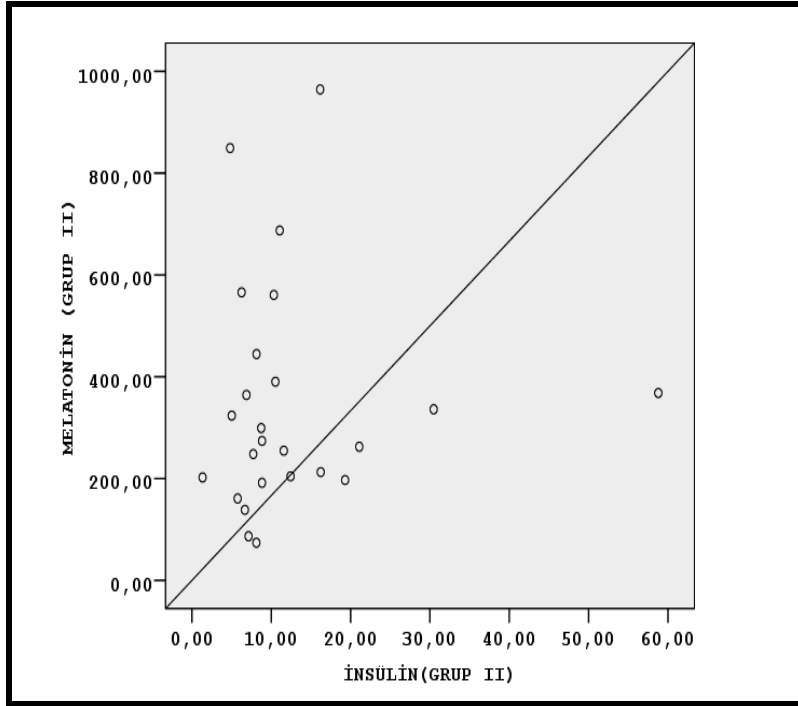


r: -0,427

p: 0,033

Zayıf korelasyon

Şekil 4.13. Gündüz grubu HOMA-IR ve melatonin arasındaki korelasyon grafiği



r: -0,420

p: 0,036

Zayıf korelasyon

Şekil 4.14. Gündüz grubu melatonin ve insülin arasındaki korelasyon grafiği



Çizelge 4.3. Gündüz grubu parametrelerine ait spearmans rho korelasyon analiz çizelgesi

PARAMETRELER Birim		MELATONİN pg/mL	LEPTİN ng/mL	GHRELİN ng/mL	AKŞ mg/dL	İNSÜLİN µU/mL	HOMA	KOLESTEROL mg/dL	TRİGLİSERİD mg/dL	HDL mg/dL	LDL mg/dL	VKI kg/m <sup>2</sup>
MELATONİN pg/mL	r	1,000	-0,192	0,101	-0,017	-0,420*	-0,427*	0,004	0,070	-0,167	0,056	-0,103
	p	.	0,357	0,632	0,936	0,036	0,033	0,984	0,741	0,426	0,791	0,625
LEPTİN ng/mL	r	-0,192	1,000	-0,332	-0,018	-0,119	-0,031	-0,216	-0,186	0,244	-0,217	0,110
	p	0,357	.	0,105	0,931	0,571	0,882	0,299	0,373	0,241	0,297	0,602
GHRELİN ng/mL	r	0,101	-0,332	1,000	0,108	-0,112	-0,117	0,222	0,287	-0,259	0,247	0,230
	p	0,632	0,105	.	0,606	0,593	0,578	0,285	0,164	0,212	0,234	0,268
AKŞ mg/dL	r	-0,017	-0,18	0,108	1,000	0,311	0,393	0,202	0,169	0,150	0,214	-0,049
	p	0,936	0,931	0,606	.	0,131	0,052	0,333	0,418	0,473	0,304	0,817
İNSÜLİN µU/mL	r	-0,420*	-0,119	-0,112	0,311	1,000	0,988**	-0,082	0,245	-0,003	-0,117	0,222
	p	0,036	0,571	0,593	0,131	.	0,000	0,698	0,238	0,988	0,578	0,286
HOMA	r	-0,427*	-0,031	-0,117	0,393	0,988**	1,000	-0,082	0,222	0,045	-0,114	0,207
	p	0,033	0,882	0,578	0,052	0,000	.	0,698	0,287	0,830	0,589	0,322

\*\* Güçlü korelasyon

\* Zayıf korelasyon

Çizelge 4.3. (devam) Gündüz grubu parametrelerine ait spearmans rho korelasyon analiz çizelgesi

PARAMETRELER Birim	MELATONİN pg/mL	LEPTİN ng/mL	GHRELİN ng/mL	AKŞ mg/dL	İNSÜLİN µU/mL	HOMA	KOLESTEROL mg/dL	TRİGLİSERİD mg/dL	HDL mg/dL	LDL mg/dL	VKİ kg/m <sup>2</sup>	
KOLESTEROL mg/dL	r	0,004	-0,216	0,222	0,202	-0,082	-0,082	1,000	<b>0,642**</b>	-0,028	<b>0,967**</b>	0,191
	p	0,984	0,299	0,285	0,333	0,698	0,698	.	0,001	0,895	0,000	0,360
TRİGLİSERİD mg/dL	r	0,070	-0,186	0,287	0,169	0,245	0,222	<b>0,642**</b>	1,000	<b>-0,493*</b>	<b>0,584**</b>	<b>0,444*</b>
	p	0,741	0,373	0,164	0,418	0,238	0,287	0,001	.	0,012	0,002	0,026
HDL mg/dL	r	-0,167	0,244	-0,259	0,150	-0,003	0,045	-0,028	<b>-0,493*</b>	1,000	-0,061	-0,204
	p	0,426	0,241	0,212	0,473	0,988	0,830	0,895	0,012	.	0,773	0,328
LDL mg/dL	r	0,056	-0,217	0,247	0,214	-0,117	-0,114	<b>0,967**</b>	<b>0,584**</b>	-0,061	1,000	0,179
	p	0,791	0,297	0,234	0,304	0,578	0,589	0,000	0,002	0,773	.	0,393
VKİ kg/m <sup>2</sup>	r	-0,103	0,110	0,230	-0,049	0,222	0,207	0,191	<b>0,444*</b>	-0,204	0,179	1,000
	p	0,625	0,602	0,268	0,817	0,286	0,322	0,360	0,026	0,328	0,393	.

\*\* Güçlü korelasyon

\* Zayıf korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, temelinde insülin direncinin yer aldığı, viseral obezite, hipertansiyon, HDL-K düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Metabolik sendrom bileşenlerinin etiopatogenezinde kalıtsal faktörler, sedanter yaşam tarzı, yüksek kalorili beslenme ve inflamatuvar faktörlerin yanı sıra oksidatif stresin de rolü vardır [269]. Oksidatif stresin birçok önemli patolojik süreçte rol oynadığı, son zamanlarda yapılan araştırma ve yayınlarda gösterilmiştir. Oksidatif stresin yol açtığı hasar; hiperglisemi, hipertrigliseridemi, obezite ve hipertansiyon gibi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin patogenezinde de önemli rol oynar [270].

Metabolik sendromun prevalansındaki artışlar bilim insanlarını bu konuda daha fazla araştırma yapmaya itmiştir. 2012 yılında yapılan PURE (prospektif kentsel ve kırsal epidemiyolojik çalışma) çalışması sonucu metabolik sendromun ülkemizdeki 35 yaş üstü bireylerdeki sıklığı, genel popülasyonda %43,8, kadınlarda %47,1, erkeklerde ise %38,4 olarak tespit edilmiştir [271]. Türkiye’de 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığını tespit etmek için yapılan bir diğer araştırma Türkiye metabolik sendrom araştırması (METSAR)’dır. Bu çalışmada metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %28, kadınlarda %39,6, genelde ise % 33,9 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin dağılım oranları hiperglisemi (açlık kan şekeri  $\geq 110$  mg/dl) %57,4, hipertansiyon %88,6, hipertrigliseridemi %69,1, HDL düşüklüğü %63,5, abdominal obezite ise %75 olarak tespit edilmiştir [272].

Canlı organizmaların tüm biyolojik aktiviteleri bir ritme uyumlu şekilde meydana gelir. Sirkadiyen ritim, diurnal ritim, ultradiyen ritim ve infradiyen ritim olmak üzere 4 ana biyolojik ritimden söz edilebilir [273-276].

Sirkadiyen ritim, endojen biyolojik saatler tarafından oluşturulan yaklaşık 24 saatlik değişikliklerdir ve çevresel uyarılardan da etkilenir. İnsanda sirkadiyen sistemi pineal bez, retina, retinohipotalamik yol ve suprakiazmatik nukleus oluşturur [277].

Melatonin başlıca pineal bezde, serotonininden sentezlenen bir indolamindir. Melatoninin en önemli işlev ve etkileri arasında kronobiyolojik bir faktör olması, mevsimsel ve sirkadiyen ritmlerin endojen senkronize edicisi olması yer almaktadır [113]. Melatonin, bütün canlı türlerinde gece sentezlenir ve salgılanır. Melatonin sekresyonu gecenin uzunluğuna bağlıdır, karanlık evre ne kadar uzun ise melatonin salgılanması o kadar uzun sürer [278]. Gece ışığa maruz kalmanın melatonin seviyesini azalttığı bildirilmiştir [279]. Bizim çalışmamızda da gece grubunun melatonin düzeyleri gündüz grubunun melatonin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulunmuştur, ( $p < 0,01$ ).

Uykunun bozulması veya azalması biyolojik saati etkilemektedir. Uyku süresinin kısalması durumunda enerji dengesinin bozulması ile enerji alımının arttığını ileri süren çalışmalar mevcuttur. Brondel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uyku süresinin bir gece azaltılmasıyla besin tüketiminde %22'lik bir artış olduğu, ayrıca kahvaltı ve akşam yemeği öncesi açlığın da daha şiddetli olduğu gözlenmiştir [280]. Schmid ve arkadaşları ise normal vücut kitle indeksine sahip bireylerin iki gece boyunca dörder saat uyuduğu bir çalışma yapmışlar ve normal uyuyan bireylerle enerji alımını karşılaştırmışlar ancak anlamlı bir fark bulamamışlardır [281].

Kilolu bireylerin iki hafta boyunca uykusu her gece iki saat azaltılmış, iki haftanın sonunda bireylerin ana öğünlerinde besin tüketiminde bir farklılık olmamış ancak yüksek karbonhidrat içerikli atıştırmalık tüketiminin arttığı rapor edilmiştir [282]. St-Onge ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda, normal kilolu bireylerin beş gün boyunca uyku süreleri azaltıldığında enerji alımlarının ve doymuş yağ tüketimlerinin arttığına dikkat çekmiştir [283].

Kısa uyku süresi ile yüksek beden kitle indeksi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Itani ve arkadaşları beş saatin altında uyuyan erkek bireylerde obezite gelişme riskinin, 5-7 saat uyuyanlara oranla 1,3 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [284].

Cappuccio ve arkadaşları, yaptığı bir metaanaliz çalışmasında, çocuklarda ve yetişkinlerde kısa süreli uyku ile obezite arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada dünya genelinde toplam 634.511 katılımcıyı içeren 36 çalışma incelenmiş ve hem çocuk hem de yetişkinlerde 5 saatten az uykunun obeziteye neden olduğu bulunmuştur [285].

Bazı çalışmalar vardiyalı çalışmanın metabolik sendrom, obezite ve DM gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [286-288]. Vardiyalı çalışanlarda postprandiyal kan şekeri, insülin ve trigliserid yüksekliğinin bildirildiği çalışmalar vardır [289].

Vardiyalı çalışma, aydınlık-karanlık döngüsündeki değişiklikler nedeniyle uyku ve yeme düzeninin bozulduğu bir durumdur. Vardiyalı çalışmanın kalp-damar hastalığı, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve diğer metabolik bozukluklar ile ilişkili olduğu görülmüştür [284, 290]. Sookoian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vardiyalı çalışan işçilerde metabolik sendrom görülme riskinin 1,5 kat arttığı gözlenmiştir [291]. Suwazono ve arkadaşları vardiyalı çalışma süresinin yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, fiziksel aktivite ve eğitim düzeyinden bağımsız olarak vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı ile doğrudan ilişkili olduğunu saptamışlardır [292].

Gece gündüz vardiyasında çalışan işçiler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, gece vardiyasında çalışanların gündüz vardiyasında çalışanlara göre serum antioksidan düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç oksidatif stresin gece vardiyasında çalışma ile obezite ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin bir nedeni olabileceğini akla getirmiştir [115, 293].

Polislerde, yol yapımında çalışan işçilerde, fabrika işçileri ve hemşirelerde vardiyalı çalışmanın metabolik sendrom üzerindeki etkilerini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur ve metabolik sendrom riskinin vardiyalı çalışmayla yükseldiği gözlenmiştir [294-298]. Vardiyalı çalışmayla kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditesini inceleyen çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bulunmuştur [294, 299-301] Vyas ve arkadaşları 2 milyondan fazla insanın yer aldığı 34 ayrı

çalışmayı inceleyerek bir metaanaliz çalışması yapmış ve vardiyalı çalışma ile miyokard infarktüsü ve inme arasında pozitif bir ilişki olduğunu doğrulamıştır [302].

Fujino ve ekibi sürekli gece vardiyasında çalışanlarda iskemik kalp hastalığı oluşumunun gündüz çalışanlardan farksız olduğunu bildirmiştir [294]. Bu konuyla ilgili olarak; sürekli gece çalışanlarda sirkadien ritmin bu duruma adapte olduğunun, ancak rotasyonlu olarak vardiyalı çalışmada bu adaptasyonun gözlenmediğinin iddia edildiği çalışmalar bulunmaktadır [303, 304].

Cheng Lin ve arkadaşları tarafından Tayvan'da yapılan bir çalışmaya 387 kadın çalışan dahil edilmiş ve vardiyalı çalışmanın metabolik hastalıklara etkisi incelenmiştir. 5 yıl sonra aynı bireyler yeniden incelenmiş ve başlangıçta %4,6 olan risk faktörlerinin 5 yıl sonra %12,7'ye çıktığı gözlenmiştir [286].

Melatonin tedavisinin metabolik sendrom bileşenlerini iyileştirici etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Mitra ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada, melatonin tedavisinin hafif diyabetlilerde total kolesterol ve LDL düzeyini azalttığını, HDL kolesterol düzeyini ise arttırdığını bildirmişlerdir [305]. Başka bir çalışmada ise, melatoninin hamsterlerde kronik intermittant hipoksiden kaynaklanan mikrovasküler hasarı ve insülin direncini azalttığı kaydedilmiştir [306]. Bizim sonuçlarımızda da gece grubunda melatonin ve HDL arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür, ( $r=0,602$ ).

Sirkadiyen ritimle insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma mevcuttur. İnsülin sentez, salgı ve etkilerinde melatoninin anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. Cipolla-Neto ve arkadaşları melatonin eksikliğini insülin direnciyle ilişkilendirmiş ve vardiyalı çalışanlar için melatonin takviyesinin iyileştirici olabileceğini söylemişlerdir [114].

Karlsson ve arkadaşları metabolik hastalıklar ve gece/vardiyalı çalışma konusunda araştırma yapmışlar ve metabolik sendromun bileşenlerinden biri olan dislipideminin gece/vardiyalı çalışmada yükseldiğini raporlamışlardır. Bu çalışmaya

göre vardiyalı çalışanlarda yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeyleri gözlenmiştir [307].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yağ dokusunun da adeta bir endokrin organ fonksiyonu gördüğü anlaşılmıştır. MetS'un bileşenlerinden biri olan abdominal obezitede etkili faktörlerden biri yağ dokudan salgılanan leptindir. MetS'da leptin yüksekliği olduğu ve serum leptin düzeylerinin yağ dokusu kitlesi ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [222, 308, 309]. Solak ve Tuncel yaptıkları çalışmada NCEP-ATP III MetS kriterlerini taşıyan gruba bu kriterlerden hiçbirinin bulunmadığı kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve hasta grubunun serum leptin düzeylerinin kontrol grubundan 4 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada leptin düzeylerinin hem hasta hem de kontrol grubunda bel çevresi ve HOMA-IR indeksi ile pozitif yönde korele olduğunu bildirmişlerdir [310].

Çoğunlukla adipoz doku tarafından kodlanan leptin hormonunun temel işlevi enerji dengesi ve doyumluk sinyalinin oluşmasıdır. Dolaşımdaki leptin düzeyi, yağ kitlesinin artışına paralel olarak yükselir ve hipotalamusa yağ dokusunda yeterli enerji depolandığına ilişkin bilgiyi ulaştırarak iştahın baskılanmasına ve enerji harcanmasının artmasına neden olur [180].

Vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin, diyabet, obezite, insülin direnci konularını içeren birçok çalışma mevcuttur. Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez bireylerin serum leptin konsantrasyonunun obezite göstergeleri olan vücut kitle indeksi ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [160].

Literatürde leptin konsantrasyonlarının uyku zamanı, enerji harcanmasındaki değişiklikler, kalori alımı, yemek saatleri ve insülin gibi hormonlardan etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [311-314].

Yapılan pek çok çalışmada şişman kişilerde leptin düzeyi ile serum açlık insülini ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir [315, 316]. Obez kadınlarda yapılan bir çalışmada leptin düzeyleri ile insülin direncini yansıtan

HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmaya göre leptin düzeyleri ne kadar yüksek ise HOMA-IR değerleri ve dolayısıyla insülin direncinin de o kadar yüksek olacağı belirtilmiştir. Bu nedenle, yüksek leptin düzeylerinin insülin direnci varlığını yansıtan basit bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür [317].

Song ve Bartness, melatoninin hipotalamik leptin ve insülin reseptörlerinin hassasiyeti üzerinde etkili olarak; gıda alımı ve enerji harcanmasını düzenleyebileceğini ne sürmüşlerdir [318].

Baydaş ve arkadaşları ratlara pinealaktomi yaptıklarında serum leptin düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu ratlara eksojen melatonin verdiklerinde ise serum leptin seviyelerinde belirgin azalma gözlemlenmişlerdir [319]. Benzer bir alışma Baltacı ve arkadaşları tarafından yapılmış, 6 ay boyunca pinealaktomili ratların içme sularına günlük kg başına 3 mg melatonin eklemişler ve 6 ay sonunda ratların vücut ağırlıklarının ve serum leptin seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir [320].

Kitagawa ve arkadaşları da yüksek fruktozlu diyetle MetS oluşturdukları ratlara eksojen melatonin vererek serum leptin düzeylerinin azaldığını gözlemlenmişlerdir [321]. Ancak, eksojen melatoninin etkisi konusunda çelişkili çalışmalar da mevcuttur. Cagnacci ve arkadaşları menapoz dönemindeki kadınlarda [322], Sanchez-Mateos ve ekibi ise overektomize ratlarda eksojen melatoninin serum leptin düzeylerinde herhangi bir etkisi olmadığını raporlamışlardır [323].

Uyku düzensizliklerinin, dolayısıyla melatonin seviyelerinin azalmasının leptin üzerine etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Hart ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı çalışma çocuklardaki uyku bozuklukları, yeme alışkanlıkları, kilo ve leptin konsantrasyonları üzerinedir ve çocuklarda uyku süresinin artmasının kilo ve leptin konsantrasyonlarını düşürdüğünü göstermişlerdir [324].

Klinik çalışmalarda kısmi uyku kısıtlamasından sadece birkaç gün sonra enerji metabolizmasında birçok açıdan değişiklik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kısa süreli



uykunun, anorektik hormon olan leptinin dolaşımdaki düzeyini önemli derecede azalttığı, oreksijenik hormon olan ghrelinin düzeyini ise arttırdığı, böylelikle açlık, iştah ve obezite olasılığını yükselttiği gözlenmiştir [312]. Koyunların daha uzun süre ışığa maruz bırakılması sonucunda beslenme durumundan bağımsız olarak, lipogenezi uyaran malik enzimin ve lipoprotein lipaz aktivitesinde artış olduğu, leptin düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir [325]. Bu nöroendokrin değişiklikler uyku kaybı sonrası artan iştahı kısmen açıklamaktadır [280].

Bizim çalışmamızda da gece ve gündüz gruplarında serum leptin düzeyleri belirlendi ve gündüz grubunda leptin düzeyleri daha yüksek olduğu halde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı, ( $p>0,05$ ).

Bu çalışmada ele aldığımız diğer bir hormon olan ghrelin, başlıca mide mukozasından salgılanır ve leptin karşıtı etkinlik gösterir. Besin alımını uyarır, karbonhidrat kullanımını hızlandırırken yağ kullanımını azaltarak yağ dokusu artışına neden olur. Gastrik motiliteyi ve asit salınımını artırır. Dolaşımdaki ghrelin düzeyi her yemek öncesi yükselir, besin alınımından sonra ise düşer [237, 326, 327].

Ghrelin ve leptin düzeylerinin birbirleriyle zıt olarak değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [328-330].

Crispin ve arkadaşları saat 10-18 vardiyasında çalışanları gündüz grubu, 22-06 vardiyasında çalışanları gece grubu ve 06-14 vardiyasında çalışanları sabah grubu olarak ayırdıkları VKİ  $30\text{kg/m}^2$ 'nin altında olan erkek fabrika işçileriyle bir çalışma yapmışlar ve plazma leptin ve ghrelin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Sonuçlarda gece grubunda plazma leptin düzeyleri anlamlı ölçüde yüksekken, plazma ghrelin düzeylerinin gündüz grubunda yüksek olduğunu bildirmişlerdir [331].

Liu ve arkadaşları VKİ  $>25\text{ kg/m}^2$  olan bireylerle ideal vücut ağırlığına sahip (VKİ  $<25\text{ kg/m}^2$ ) olan kontrol grubunun plazma ghrelin düzeylerini karşılaştırmışlar, fazla kilolu olan grubun plazma ghrelin düzeylerini anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır [332].

T2DM ve ghrelin arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışmada T2DM'li hastalarda veya insülin direnci olan kişilerde ghrelin düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Ayrıca düşük ghrelin düzeyleri olan kişilerde yapılan çalışmalarda yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve yüksek T2DM prevalansı bulunmuştur [231, 239, 261].

Yapılan bir çalışmada gece uyku sırasında ghrelin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir [333].

Morris ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları çalışmada gece vardiyasında çalışan grupla gündüz çalışan kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve gece grubunda plazma ghrelin düzeylerinin kontrol grubuna oranla %21 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [334].

Bizim çalışmamızda gece grubunda ghrelin düzeyleri gündüz grubundan daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p>0,05$ ).

Metabolik sendromun komponentleri arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur [335-337]. Paolisso ve arkadaşları hiperkolesterolemik hastalarda plazma insülin konsantrasyonunun hem açlıkta hem de 75 gr glukoz yükledikten 2 saat sonra kontrollere göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma hiperkolesterolemi ve hiperinsülinemi arasında ilişki olduğunu göstermesi bakımından önemlidir [338]. Sheu ve ekibi yaptıkları çalışmada hipertrigliseridemili hastaların plazma kolesterol konsantrasyonuna bakılmaksızın insülin direncine sahip olduklarını ve normal trigliserid konsantrasyonlu hiperkolesterolemik hastaların glukoz ve insulin metabolizmasında anormallik olmadığını göstermişlerdir [339]. Bizim sonuçlarımızda da gece grubunda trigliserid ve insülin direnci arasında güçlü pozitif korelasyon görülmüştür. Yine sonuçlarımızdaki metabolik sendrom komponentlerine baktığımızda AKŞ, insülin, HOMA-IR, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin gece grubunda daha yüksek olduğunu görmekteyiz. HDL değerleri gece grubunda daha yüksekken, LDL değerleri gündüz grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p>0,05$ ).

Özetle, metabolik sendrom gelişiminde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Sirkadyen ritim, çalışma saatleri, uyku ve yemek saatleri metabolik sendrom gelişimi için önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir [291, 307, 340].





## 6.SONUÇ

Çalışmamızda gece nöbet tutan grup ile gündüz grubu karşılaştırılarak nöbet tutmanın metabolik sendrom gelişimindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya dahil olan gönüllülerde gece salgılanan ve kuvvetli bir antioksidan olan melatonin gece nöbet tutan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur, ( $p<0,05$ ). Adipoz dokudan salgılanan leptin hormonuna baktığımızda gündüz grubunda leptinin gece grubundan daha yüksek olduğunu görmekteyiz, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p>0,05$ ). Bu durum bize gece nöbet tutmanın obezite gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda ele aldığımız ve açlık hormonu olarak nitelendirilen ghrelinin gece grubunda daha yüksek çıkmış olması da bu düşüncemizi desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca metabolik sendrom bileşenleri olan DM, bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci ve dislipidemi incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre gece nöbet tutan grupta açlık kan şekeri, insülin direnci, kolesterol, trigliserid düzeyleri gündüz grubundan daha yüksekken, LDL kolesterol düzeyleri gündüz grubundan daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum bize melatoninin güçlü antioksidan etkilerini göstermektedir. Ayrıca gündüz grubunda gözlemlediğimiz melatonin ve insülin, melatonin ve insülin direnci arasındaki negatif korelasyonlar da hipotezimizi destekler niteliktedir.

Sanayileşme ile birlikte yaşam tarzımızda birçok değişiklik meydana gelmiştir. Günümüzde genetik yapı-yaşam tarzı arasındaki uyumsuzluk pek çok kronik hastalığın gelişmesine zemin hazırlamıştır. Vardiyalı çalışma sistemi de modern yaşamın gerektirdiği durumlardan biridir. Vardiyalı çalışma sistemi ve değişen çalışma saatleri sağlık çalışanlarının çalışma hayatları boyunca karşılaştıkları bir durumdur. Uykusuzluk ve uyku yoksunluğu birçok fiziksel ve ruhsal bozukluğa yol açabilmektedir. Gece nöbet tutmanın kronik hastalıkların gelişimiyle olan ilişkisinde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler gece nöbetinin metabolik sendrom gelişimini arttırdığı yönündedir. Ancak çalışmaya katılan gönüllülerin yaş ortalamalarının düşük olmasının, değişen aralıklarla nöbet tutuyor olmalarının ve bir kısmının kısa süreli de olsa nöbet

sırasında uyuma imkanı buluyor olmalarının sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmaya katılan gönüllülerin sayısının artırılması ve sabit aralıklarla nöbet tutanların çalışmaya dahil edilmesi ile melatoninin metabolik sendrom gelişimi ve kronik hastalıklardaki etkisinin daha net olarak belirleneceği düşüncesindeyiz.



## KAYNAKLAR

1. Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Can, S., Çorakçı, A., Dağdelen, S., Demirağ, N. G., Demirer, A. N., Erbaş, T., Gürsoy, A., Güllü, S., Ilgın, Ş. D., Karakoç, A., Kulaksızoğlu, M., Şahin, M., Tanacı, N., Törüner, F., Tütüncü, N. B., Üçkaya, G., Yetkin, İ. ve Yılmaz, M. (2009). Metabolik sendrom kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 1, 7-13.
2. Işıldak, M., Güven, G. ve Gürlek, A. (2004). Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35(1),96-99.
3. Assal, J. P. Groop, L. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *World Health Organization*, 1, 1-65.
4. Alberti, K. G. M. M. Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine Journal*, 15(7), 539-553.
5. Nduhirabandi, F., du Toit, E. and Lochner, A. (2012). Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *ACTA Physiologica*, 205(2), 209-223.
6. Vanecek, J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews*. 78(3), 687-721.
7. Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Marco, C. C., McKee, L. J. and Bauer, T. L. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*. 334(5). 292-295.
8. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
9. Broglio, F., Prodam, F., Me, E., Riganti, F., Lucatello, B., Granata, R., Benso, A., Muccioli, G. and Ghigo, E. (2004). Ghrelin: endocrine, metabolic and cardiovascular actions. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(5 Suppl), 23-25.
10. Ghigo, E., Broglio, F., Arvat, E., Maccario, M., Papotti, M. and Muccioli, G. (2005). Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clinical Endocrinology*, 62(1), 1-17.
11. Sun, Y., Asnicar, M. and Smith, R. G. (2007). Central and peripheral roles of ghrelin on glucose homeostasis. *Neuroendocrinology*, 86(3), 215-228.

12. Bilgin, H. M. (2006). Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi*, 33, 4.
13. Yiş, U., Öztürk, Y.ve Büyükgebiz, B. (2005). Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48(2), 196-201.
14. Langley, A., Graham, C., Grundy, A., Tranmer, J., Richardson, H. and Aronson, K. (2012). A cross-sectional study of breast cancer biomarkers among shift working nurses. *BMJ Open*, 2(1), e000532.
15. Davis, S., Mirick, D. K., Chen, C. and Stanczyk, F. Z. (2012). Night shift work and hormone levels in women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 21(4), 609-618.
16. Cornier, M. A., Dabelea, D., Hernandez, T. L., Lindstrom, R. C., Steig, A. J., Stob, N. R., Van Pelt, R. E., Wang, H. and Eckel, R. H. (2008). The metabolic syndrome. *Endocrine*, 29(7), 777-822.
17. Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P. T., Loria, C. M. and Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation Aha Journal*, 120(16), 1640-1645.
18. Cardinali, D. P., Bernasconi, P. A. S., Reynoso, R., Toso, C. F. R. and Scacchi, P. (2013). Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(2), 2502-2514.
19. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. Z. and Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Medicine Journal*, 23(5), 469-480.
20. Milici, N. (2010). A short history of the metabolic syndrome definitions. *Chemistry, Life Sciences and Geoscience*, 1(1), 13-20.
21. Daskalopoulou, S. S., Mikhailidis, D. P. and Elisaf, M. (2004). Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology*, 55(6), 589-612.
22. Sundström, J., Risérus, U., Byberg, L., Zethelius, B., Lithell, H. and Lind, L. (2006). Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ Journals*, 332(7546), 878-882.



23. Mallamaci, F., Leonardis, D. and Tripepi, G. (2007). The metabolic syndrome and chronic kidney disease epidemics: severing the link. *Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension*, 21(2), 71-76.
24. Nilsson, S. (2000). Research contributions of Eskil Kylin. *Europe PMC*, 5(1), 15-28.
25. Meseri, R. Ünal, B. (2009). How to determine obesity to estimate cardiovascular risk and diabetes? *Türk Silahlı Kuvvetleri, Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 8(6), 507-514.
26. Rifkind, B. M., Gale, M. and Jackson, I. D. (1967). Serum lipid levels and body fat distribution in obese females. *Journal of Clinical Pathology*, 20(3), 249-251.
27. Avogaro, P., Crepaldi, G., Enzi, G. and Tiengo, A. (1967). Association of hyperlipemia, diabetes mellitus and mild obesity. *Acta Diabetologica Latina*. 4, 572-590.
28. Mehnert, H. Kuhlmann, H. (1968). Hypertension and diabetes mellitus. *Deutsches Medizinisches Journal*, 19(16), 567-570.
29. Sarafidis, P. A. Nilsson, P. M. (2006). The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of Hypertension*, 24(4), 621-626.
30. Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
31. Şendur, M. A. N. Güven, G. S. (2011). Metabolik sendroma güncel bakış. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18(1), 125-131.
32. Balkau, B. Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 16(5), 442-443.
33. Einhorn, D. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice*, 9(Supplement 2), 5-21.
34. Derici, Ü. B. (2004). *Metabolik Sendromun Değişen Yüzü*, in *VI. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi*, Belek, Antalya.
35. Lauer, M. S. Fontanarosa, P. B. (2001). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA Cardiology*, 285(19), 2486.
36. Grundy, S. M., Brewer, H., Cleeman, J. I., Smith, S. C. and Lenfant, C. (2004). definition of metabolic syndrome report of the national heart, lung,

and blood institute/american heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433-438.

37. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B., Gordon, D., Krauss, R., Savage, P. and Smith, S. C. (2005). diagnosis and management of the metabolic syndrome an american heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752.
38. Oberlinner, C., Humpert, P., Nawroth, P., Zober, A. and Morcos, M. (2008). Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. *ACTA Diabetologica Latina*, 45(1), 31-35.
39. Grundy, S. M. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(4), 629-636.
40. Ford, E. S. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the US. *Diabetes Care*. 28(11), 2745-2749.
41. Zimmet, P. Z., Alberti, K. G. and Shaw, J. (2005). International Diabetes Federation: the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Voice*, 50(1), 31-33.
42. Potenza, M. Mechanick, J. (2009). The metabolic syndrome definition, global impact, and pathophysiology. *Nutrition in Clinical Practice*, 24(5), 560-577.
43. Onat, A., Türkmen, S. ve Karabulut, A. (2004). Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 32(1). 533-541.
44. Kozan, O., Oguz, A., Abaci, A., Erol, C., Ongen, Z., Temizhan, A. and Celik, S. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(4), 548-553.
45. Bolu, Ş. E. Taşlıpınar, A. (2006). Molecular mechanisms of insulin resistance. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Endocrinology*, 2(3), 8.
46. Schinner, S., Scherbaum, W. A., Bornstein, S. R. and Barthel, A. (2005). Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabetic Medicine*. 22(6), 674-682.
47. Mlinar, B., Marc, J., Janež, A. and Pfeifer, M. (2007). Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*, 375(1), 20-35.

48. Cefalu, W. T. (2001). Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine*, 226(1),13-26.
49. Garvey, W. Birnbaum, M. (1993). Cellular insulin action and insulin resistance. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 7(4), 785-873.
50. Katz, A., Nambi, S., Mather, K., Baron, A., Follmann, D., Sullivan, G. and Quon, M. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(7), 2402-2410.
51. Legro, R., Finegood, D. and Dunaif, A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 83(8), 2694-2698.
52. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
53. Atmaca, A. (2012). Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(1s), 2-6.
54. Yki-Järvinen, H. (2010). Liver fat in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Digestive Diseases*, 28(1), 203-209.
55. Jackson, E. Rubenfire, M. (2012). Obesity, weight reduction, and cardiovascular disease. *Upto Date*,1(1), 1-5.
56. İnternet: Satman, I. TURDEP-II Sonuçları. URL: [http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.turkendokrin.org%2Ffiles%2Ffile%2FTURDEP II 2011.pdf.2011+&date=2017-05-11](http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.turkendokrin.org%2Ffiles%2Ffile%2FTURDEP%20II%202011.pdf.2011+%&date=2017-05-11) Son Erişim Tarihi: 08.05.2017
57. Janssen, I., Katzmarzyk, P. and Ross, R. (2002). Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current national institutes of health guidelines. *Archives of Internal Medicine*,162(18), 2074-2079.
58. İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S. ve Açık, M. (2008). Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 6(3), 1-5.
59. Özgen, A. G. (2006). Metabolik sendrom ve dislipidemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2(3), 43-54.

60. Onat, A. Sansoy, V. (2002). Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 30(1), 8-15.
61. Ginsberg, H. N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(4), 453-458.
62. Sarıkaya, S., Vurdem, Ü. E., Erdem, F. H., İnci, F.ve Erdem, A. (2012). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı saptanan olgularda karaciğer yağlanma düzeyi ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasındaki ilişki. *AİBU İzzetBaysal Tıp Fakültesi Dergisi*, 7(1), 1-3.
63. Sonsuz, A. (2007). Nonalkolik karaciğer yağlanması. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 58(1), 91-98.
64. Öngen, Z. (2005). Çözümü zor bir toplumsal sorun: hipertansiyon. *Klinik Gelişim*, 18(2), 4-7.
65. McLaughlin, T. Reaven, G. (2000). Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics*. 55(6). 28-32, 35.
66. Padwal, R., Hemmelgarn, B., McAlister, F., McKay, D., Grover, S., Wilson, T., Penner, B., Burgess, E., Bolli, P. and Hill, M. (2007). The 2007 canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: Part 1–blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Canadian Journal of Cardiology*, 23(7), 529-538.
67. Padwal, R., Hemmelgarn, B., Khan, N., Grover, S., McAlister, F., McKay, D., Wilson, T., Penner, B., Burgess, E. and Bolli, P. (2008). The 2008 canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: Part 1–blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Canadian Journal of Cardiology*, 24(6), 455-463.
68. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A., Kjeldsen, S., Laurent, S. and Narkiewicz, K. (2007). 2007 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension-The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *Blood Pressure*, 16(3), 135-232.
69. Butler, J., Rodondi, N., Zhu, Y., Figaro, K., Fazio, S., Vaughan, D. E., Satterfield, S., Newman, A. B., Goodpaster, B. and Bauer, D. C. (2006). Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), 1595-1602.

70. Dekker, J., Girman, C., Rhodes, T., Nijpels, G., Stehouwer, C., Bouter, L. and Heine, R. (2005). Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the hoorn study. *Circulation*, 112(5), 666-673.
71. Vignesh, J. P. Mohan, V. (2007). Polycystic ovary syndrome: A component of metabolic syndrome? *Journal of Postgraduate Medicine*, 53(2), 128-130.
72. Ikonomova, K. (2004). Inflammation and metabolic syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 8(3), 68-69.
73. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B., Gordon, D., Krauss, R., Savage, P. and Smith, S. C. (2006). Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, 21(1), 1-6.
74. Reaven, G. M. (2005). Why syndrome x? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metabolism*, 1(1), 9-14.
75. Girard, A., Madani, S., Boukourt, F., Cherkaoui-Malki, M., Belleville, J. and Prost, J. (2006). Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition*. 22(7), 758-766.
76. Karamouzis, I., Pervanidou, P., Berardelli, R., Iliadis, S., Papassotiriou, I., Karamouzis, M., Chrousos, G. and Kanaka-Gantenbein, C. (2011). Enhanced oxidative stress and platelet activation combined with reduced antioxidant capacity in obese prepubertal and adolescent girls with full or partial metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 43(09), 607-613.
77. Olatunji, L. A. Soladoye, A. O. (2007). Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology*, 14(1), 11-15.
78. Rajasekar, P. Anuradha, C. C. (2007). Effect of L-carnitine on skeletal muscle lipids and oxidative stress in rats fed high-fructose diet. *Experimental Diabetes Research*, (1), 15-23.
79. Rault-Nania, M., Demougeot, C., Gueux, E., Berthelot, A., Dzimira, S., Rayssiguier, Y., Rock, E. and Mazur, A. (2008). Inulin supplementation prevents high fructose diet-induced hypertension in rats. *Clinical Nutrition*, 27(2), 276-282.
80. Reddy, S., Ramatholisamma, P., Karuna, R. and Saralakumari, D. (2009). Preventive effect of *Tinospora cordifolia* against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9), 2224-2229.

81. Simão, A., Lozovoy, M., Simão, T., Venturini, D., Barbosa, D., Dichi, J., Matsuo, T., Cecchini, R. and Dichi, I. (2011). Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitroactive stress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44(7), 707-712.
82. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M. and Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752-1761.
83. Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J. P., Cros, G. and Azay, J. (2005). Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis*, 179(1), 43-49.
84. Ackerman, Z., Oron-Herman, M., Rosenthal, T., Pappo, O., Link, G., Sela, B. A. and Grozovski, M. (2008). Effects of amlodipine, captopril, and bezafibrate on oxidative milieu in rats with fatty liver. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(3), 777-84.
85. Kannappan, S., Palanisamy, N. and Anuradha, C. (2010). Suppression of hepatic oxidative events and regulation of eNOS expression in the liver by naringenin in fructose-administered rats. *European Journal of Pharmacology*, 645(1), 177-184.
86. Kim, H. I., Okubo, T., Juneja, L. and Yokozawa, T. (2010). The protective role of amla (*emblica officinalis* Gaertn.) against fructose-induced metabolic syndrome in a rat model. *British Journal of Nutrition*, 103(04), 502-512.
87. Yokozawa, T., Kim, H. J. and Cho, E. J. (2008). Gravinol ameliorates high-fructose-induced metabolic syndrome through regulation of lipid metabolism and proinflammatory state in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(13), 5026-5032.
88. Nandhini, A., Thirunavukkarasu, V., Ravichandran, M. and Anuradha, C. (2005). Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Medical Journal*, 46(2), 82.
89. Zagrodzki, P., Joniec, A., Gawlik, M., Gawlik, M., Krosniak, M., Folta, M., Barton, H., Pasko, P., Chlopicka, J. and Zachwieja, Z. (2007). High fructose model of oxidative stress and metabolic disturbances in rats. Part I. Antioxidant status of rats' tissues. *Bulletin-Veterinary Institute In Pulawy*, 51(3), 407-412.

90. Lerner, A., Case, J., Takahashi, Y., Lee, T. and Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2587-2587.
91. Hardeland, R., Pandi-Perumal, S. R. and Cardinali, D. P. (2006). Melatonin. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 38(3), 313-316.
92. Lewy, A., Wehr, T., Goodwin, F., Newsome, D. and Rosenthal, N. (1981). Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *The Lancet*, 317(8216), 383-384.
93. Hardeland, R., Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Spence, D., Brown, G. and Pandi-Perumal, S. (2011). Melatonin: a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 350-384.
94. Laothong, U., Pinlaor, P., Hiraku, Y., Boonsiri, P., Prakobwong, S., Khoontawad, J. and Pinlaor, S. (2010). Protective effect of melatonin against opisthorchis viverrini-induced oxidative and nitrosative DNA damage and liver injury in hamsters. *Journal of Pineal Research*, 49(3), 271-282.
95. Plante, G. E. (2006). Sleep and vascular disorders. *Metabolism*, 55(1), S45-S49.
96. Reiter, R. J., Melchiorri, D., Sewerynek, E., Poeggeler, B., Barlow-Walden, L., Chuang, J., Ortiz, G. G. and AcuñaCastroviejo, D. (1995). A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal of Pineal Research*, 18(1), 1-11.
97. Konturek, S. J., Konturek, P., Brzozowska, I., Pawlik, M., Sliwowski, Z., Nikiewicz-guzik, M., Kwiecien, S., Bubenik, T. and Pawlik, W. (2007). Localization and biological activities of melatonin. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 58(3), 381-405.
98. Şener, G. (2010). Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14(3), 10-14.
99. Turgut, M., Baka, M. ve Yurtseven, M. (2002). Pineal glanddan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri. *Arşiv*, 11(1), 453-470.
100. Reiter, R. J., Carneiro, R. C. and Oh, C. S. (1997). Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*, 29(08), 363-372.
101. Reiter, R. J. (1991). Neuroendocrine effects of light. *International Journal of Biometeorology*, 35(3), 169-175.
102. Danilenko, K. Ragino, Y. (2013). Melatonin and its use in atherosclerosis and dyslipidemia. *ChronoPhysiology and Therapy*, 15-22.

103. Konturek, S. J., Konturek, P. and Brzozowski, T. (2006). Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(1), 51.
104. Karasek, M. Winczyk, K. (2006). Melatonin in humans. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(1), 19.
105. Kalra, S., Agrawal, S. and Sahay, M. (2012). The reno-pineal axis: A novel role for melatonin. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2), 192.
106. Macchi, M. Bruce, J. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(3), 177-195.
107. Touitou, Y. (2001). Human aging and melatonin. *Experimental Gerontology*, 36(7), 1083-1100.
108. Cardinali, D. P. Pévet, P. (1998). Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine*, 2(3), 175-190.
109. Claustrat, B., Brun, J. and Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine*, 9(1), 11-24.
110. Nowak, J. Z. Zawilska, J. B. (1998). Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharmacy World and Science*, 20(1), 18-27.
111. Jahovic, N., Çevik, H., Şehirli, A., Yeğen, B. and Şener, G. (2003). Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. *Journal of Pineal Research*, 34(4), 282-287.
112. Song, Y., Chan, C. W., Brown, G. M., Pang, S. F. and Silverman, M. (1997). Studies of the renal action of melatonin: evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel1a subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *The FASEB Journal*, 11(1), 93-100.
113. Topal, T., Öter, Ş. ve Korkmaz, A. (2009). Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 19(3), 137-143.
114. Cipolla-Neto, J., Amaral, F. G., Afeche, S. C., Tan, D. X. and Reiter, R. J. (2014). Melatonin, energy metabolism, and obesity. *Journal of Pineal Research*, 56(4), 371-381.
115. Keser, A. Karataş, A. (2015). Sirkadiyen ritim ve metabolizma: Obezite üzerine etkileri. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (24), 113-119.



116. Ölmez, E., Şahna, E., Ağkadir, M.ve Acet, A. (2000). Melatonin: Emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 7(2), 177-187.
117. Reiter, R. J. (2003). Melatonin: clinical relevance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17(2), 273-285.
118. Pieri, C., Marra, M., Moroni, F., Recchioni, R.and Marcheselli, F. (1994). Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sciences*, 55(15), PL271-PL276.
119. Escames, G., Guerrero, J. M., Reiter, R. J., Garcia, J. J., Munoz-Hoyos, A., Ortiz, G.and Oh, C. (1997). Melatonin and vitamin E limit nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates. *Neuroscience Letters*. 230(3), 147-150.
120. Reiter, R. J., Tan, D. X., Osuna, C.and Gitto, E. (2000). Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *Journal of Biomedical Science*, 7(6), 444-458.
121. Reiter, R. J., Tan, D. X., Terron, M. P., Flores, L. J.and Czarnocki, Z. (2007). Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *ACTA Biochimica Polonica-English Edition*, 54(1), 1.
122. Reiter, R. J., Tan, D. X., Erren, T. C., Fuentes-Broto, L.and Paredes, S. D. (2009). Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integrative Cancer Therapies*, 8(4), 354-360.
123. Forman, K., Vara, E., Kireev, R., Cuesta, S., Acuña-Castroviejo, D.and Tresguerres, J. (2010). Beneficial effects of melatonin on cardiological alterations in a murine model of accelerated aging. *Journal of Pineal Research*, 49(3), 312-320.
124. Akkuş, İ. (1995). *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza Yayınları:
125. Kerman, M., Cirak, B., Ozguner, M. F., Dagtekin, A., Sutcu, R., Altuntas, I.and Delibas, N. (2005). Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Experimental Brain Research*, 163(3), 406-410.
126. Özçelik, F., Erdem, M., Bolu, A.ve Gülsün, M. (2013). Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(2), 25-30.
127. Reiter, R. J. Maestroni, G. J. (1999). Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. *Journal of Molecular Medicine*, 77(1), 36-39.

128. Baltacı, A. K., Bediz, C., Mogulkoc, R., Kurtoglu, E. and Pekel, A. (2003). Effect of zinc and melatonin supplementation on cellular immunity in rats with toxoplasmosis. *Biological Trace Element Research*, 96(1-3), 237-245.
129. Baltacı, A. K., Mogulkoc, R., Bediz, C. and Pekel, A. (2005). Effects of zinc deficiency and pinealectomy on cellular immunity in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Biological Trace Element Research*, 104(1), 47-56.
130. Rohr, U. D. Herold, J. (2002). Melatonin deficiencies in women. *Maturitas*. 41(1). 85-104.
131. Maestroni, G. (1995). T-Helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *Journal of Pineal Research*, 18(2), 84-89.
132. Reiter, R. J., Calvo, J. R., Karbownik, M., Qi, W. and Tan, D. X. (2000). Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 917(1), 376-386.
133. Mollaoğlu, H. Özgüner, M. F. (2005). Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(3), 10-12.
134. Cornélissen, G., Halberg, F., Burioka, N., Peretto, F., Tarquini, R. and Bakken, E. E. (2000). Do plasma melatonin concentrations decline with age? *The American Journal of Medicine*, 109(4), 342-344.
135. Shigeta, H., Yasui, A., Nimura, Y., Machida, N., Kageyama, M., Miura, M., Menjo, M. and Ikeda, K. (2001). Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *The American Journal of Surgery*, 182(5), 449-454.
136. Palaoğlu, S. Beşkonaklı, E. (1998). Pineal bez ve yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics*, 1(1), 13-18.
137. Fehmi, Ö., Özcankaya, R., Delibaş, N., Koyu, A. ve Çalışkan, S. (1995). Melatonin ve klinik önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2(4).
138. Regelson, W. Pierpaoli, W. (1987). Melatonin: a rediscovered antitumor hormone? Its relation to surface receptors; sex steroid metabolism, immunologic response, and chronobiologic factors in tumor growth and therapy. *Cancer Investigation*, 5(4), 379-385.
139. Karasek, M. Fraschini, F. (1991). *Is there a Role for the Pineal Gland in Neoplastic Growth?*, in *Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation*. Springer. p. 243-251.
140. Feychting, M., Österlund, B. and Ahlbom, A. (1998). Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology*, 9(5), 490-494.

141. Verkasalo, P. K., Pukkala, E., Stevens, R. G., Ojamo, M. and Rudanko, S. L. (1999). Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *British Journal of Cancer*, 80(9), 1459-1463.
142. Khaleghipour, S., Masjedi, M., Ahade, H., Enayate, M., Pasha, G., Nadery, F. and Ahmadzade, G. (2012). Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 130(3), 167-172.
143. Lam, R., Berkowitz, A., Berga, S., Clark, C., Kripke, D. and Gillin, J. (1990). Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Research*, 33(2), 129-134.
144. Kumar, P., Andrade, C., Bhakta, S. and Singh, N. (2007). Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(2), 237-241.
145. Catapano, F., Monteleone, P., Fuschino, A., Maj, M. and Kemali, D. (1992). Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 44(3). 217-225.
146. Monteleone, P., Catapano, F., Tortorella, A., Di Martino, S. and Maj, M. (1995). Plasma melatonin and cortisol circadian patterns in patients with obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 20(7), 763-770.
147. Cameron, O. G. Nesse, R. M. (1988). Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 13(4), 287-307.
148. Ostrowska, Z., Kos-Kudla, B., Marek, B., Kajdaniuk, D., Staszewicz, P., Szapska, B. and Strzelczyk, J. (2002). The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuro Endocrinology Letters*, 23(1), 104-109.
149. Sener, G., Goren, F., Ulusoy, N., Ersoy, Y., Arbak, S. and Dolger, G. (2005). Protective effect of melatonin and omeprazole against alendronat-induced gastric damage. *Digestive Diseases and Sciences*, 50(8), 1506-1512.
150. Sewerynek, E. (2002). Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinology Letters*, 23(1), 79-83.
151. Dubocovich, M. Markowska, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 27(2), 101-110.

152. Reiter, R. J. Tan, D. X. (2003). Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovascular Research*, 58(1), 10-19.
153. Yildiz, M. Akdemir, O. (2009). Assessment of the effects of physiological release of melatonin on arterial distensibility and blood pressure. *Cardiology In The Young*, 19(02), 198-203.
154. Angers, K., Haddad, N., Selmaoui, B. and Thibault, L. (2003). Effect of melatonin on total food intake and macronutrient choice in rats. *Physiology & Behavior*, 80(1), 9-18.
155. Anisimov, V. N. (2003). Effects of exogenous melatonin. *Toxicologic Pathology*, 31(6), 589-603.
156. Nduhirabandi, F., Du Toit, E., Blackhurst, D., Marais, D. and Lochner, A. (2011). Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. *Journal of Pineal Research*, 50(2), 171-182.
157. Cardinali, D. P., Cano, P., Jiménez-Ortega, V. and Esquifino, A. I. (2011). Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology*, 93(3), 133-142.
158. Kozirog, M., Poliwczak, A., Duchnowicz, P., Koter-Michalak, M., Sikora, J. and Broncel, M. (2011). Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Journal of Pineal Research*, 50(3), 261-266.
159. Frühbeck, G. (2006). Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochemical Journal*, 393(1), 7-20.
160. Aslan, K., Serdar, Z. ve Tokullugil, A. H. (2004). Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 30(2). 113-118.
161. Gültürk, S. Demirkazık, A. (2007). Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 29(1), 35-40.
162. Fantuzzi, G. Faggioni, R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology*, 68(4), 437-446.
163. Plonka, M., Toton-Morys, A., Adamski, P., Suder, A., Bielanski, W., Dobrzanska, M. J., Kaminska, A., Piorecka, B. and Glodzik, J. (2011). Association of the physical activity with leptin blood serum level, body mass indices and obesity in schoolgirls. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(6), 647.

164. Sader, S., Nian, M. and Liu, P. (2003). Leptin a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation*, 108(6), 644-646.
165. Frederich, R., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B. and Flier, J. (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Medicine*, 1(12), 1311-1314.
166. Ma, Z., Gingerich, R., Santiago, J., Klein, S., Smith, C. H. and Landt, M. (1996). Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clinical Chemistry*, 42(6), 942-946.
167. Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R., Richards, G. J., Campfield, L. A., Clark, F. T. and Deeds, J. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83(7), 1263-1271.
168. Üçok, K. Gökbel, H. (2004). Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*, 14(3), 121-124.
169. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.
170. Tartaglia, L. A. (1997). The leptin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 272(10), 6093-6096.
171. Lee, G., Proenca, R., Montez, J. M., Carroll, K. M., Darvishzadeh, J. G., Lee, J. I. and Friedman, J. M. (1996). Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*, 379(1), 632-637.
172. Agnello, D., Meazza, C., Rowan, C. G., Villa, P., Ghezzi, P. and Senaldi, G. (1998). Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *The American Journal Of Physiology*, 275(3 Pt 2), R913-9.
173. Chikani, G. P. (2004). *Leptin Receptors in Caveolae: Regulation of Lipolysis in 3T3-L1 Adipocytes*, University of Kentucky, Kentucky.
174. Spitzweg, C. Heufelder, A. E. (1997). More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *European Journal of Endocrinology*, 136(6), 590-591.
175. Billyard, T., McTernan, P. and Kumar, S. (2007). Potential therapies based on antidiabetic peptides. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 641-655.

176. Kivrak, E. G., Aydın, I., Tümentemur, G., Altunkaynak, B. and Kaplan, S. (2013). Effects of leptin on histomorphometry of liver in high-fat diet fed obese rats. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 30(1), 141-145.
177. Myers, M., Leibel, R., Seeley, R. and Schwartz, M. (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(11), 643-651.
178. Farooqi, I., Wangensteen, T., Collins, S., Kimber, W., Matarese, G., Keogh, J., Lank, E., Bottomley, B., Lopez-Fernandez, J. and Ferraz-Amaro, I. (2007). Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *New England Journal of Medicine*, 356(3), 237-247.
179. Calabro, P., Limongelli, G., Pacileo, G., Di Salvo, G., Golino, P. and Calabro, R. (2008). The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 9(5), 450-460.
180. Oswal, A. Yeo, G. (2010). Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity*, 18(2), 221-229.
181. Pelleymounter, M., Cullen, M., Baker, M. and Hecht, R. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 269(5223), 540.
182. Bado, A., Levasseur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, J. P., Bortoluzzi, M. N., Moizo, L., Lehy, T., Guerre-Millo, M. and Le Marchand-Brustel, Y. (1998). The stomach is a source of leptin. *Nature*, 394(6695), 790-793.
183. Kamohara, S., Burcelin, R., Halaas, J., Friedman, J. and Charron, M. (1997). Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 389(6649), 374-377.
184. Magni, P., Vettor, R., Pagano, C., Calcagno, A., Beretta, E., Messi, E., Zanisi, M., Martini, L. and Motta, M. (1999). Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons *Endocrinology*, 140(4), 1581-1585.
185. Chehab, F. F., Lim, M. E. and Lu, R. (1996). Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genetics*, 12(3), 318-320.
186. Bennett, B. D., Solar, G. P., Yuan, J. Q., Mathias, J., Thomas, G. R. and Matthews, W. (1996). A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Current Biology*, 6(9), 1170-1180.

187. La Cava, A. Matarese, G. (2004). The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*, 4(5), 371-379.
188. Yeğen, B. (2003). İnfeksiyon ve inflamasyonda leptin. *Genel Tıp Dergisi*, 13(2), 12-15.
189. Siegmund, B., Lehr, H. and Fantuzzi, G. (2002). Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology*, 122(7), 2011-2025.
190. Fernández-Riejos, P., Najib, S., Santos-Alvarez, J., Martín-Romero, C., Pérez-Pérez, A., González-Yanes, C. and Sánchez-Margalet, V. (2010). Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators of Inflammation*. 1-8.
191. Faggioni, R., Feingold, K. and Grunfeld, C. (2001). Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *The FASEB Journal*, 15(14), 2565-2571.
192. Faggioni, R., Jones-Carson, J., Reed, D., Dinarello, C., Feingold, K., Grunfeld, C. and Fantuzzi, G. (2000). Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor  $\alpha$  and IL-18. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(5), 2367-2372.
193. Faggioni, R., Fantuzzi, G., Gabay, C., Moser, A., Dinarello, C., Feingold, K. and Grunfeld, C. (1999). Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 276(1), R136-R142.
194. Özbalcı, D. Şahin, M. (2007). Leptin ve immün sistem. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 14(2), 20-23.
195. Santos-Alvarez, J., Goberna, R. and Sánchez-Margalet, V. (1999). Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cellular Immunology*, 194(1), 6-11.
196. Czerniecki, B. J., Carter, C., Rivoltini, L., Koski, G. K., Kim, H. I., Weng, D. E., Roros, J. G., Hijazi, Y. M., Xu, S. and Rosenberg, S. A. (1997). Calcium ionophore-treated peripheral blood monocytes and dendritic cells rapidly display characteristics of activated dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 159(8), 3823-3837.
197. Snodgrass, H. R. (1996). Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nature Medicine*, 2(5), 585.
198. Konopleva, M., Mikhail, A., Estrov, Z., Zhao, S., Harris, D., Sanchez-Williams, G., Kornblau, S. M., Dong, J., Kliche, K. O. and Jiang, S. (1999). Expression and function of leptin receptor isoforms in myeloid leukemia and

- myelodysplastic syndromes: proliferative and anti-apoptotic activities. *Blood*, 93(5), 1668-1676.
199. Gainsford, T., Willson, T., Metcalf, D., Handman, E., McFarlane, C., Ng, A., Nicola, N., Alexander, W. and Hilton, D. (1996). Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(25), 14564-14568.
  200. Laharrague, P., Larrouy, D., Fontanilles, A., Truel, N., Campfield, A., Tenenbaum, R., Galitzky, J., Corberand, J., Pénicaud, L. and Casteilla, L. (1998). High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *The FASEB Journal*, 12(9), 747-752.
  201. Lee, F., Li, Y., Yang, E., Yang, S., Lin, H., Trush, M., Dannenberg, A. and Diehl, A. (1999). Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 276(2), C386-C394.
  202. Iwaniec, U., Shearon, C., Heaney, R., Cullen, D. and Yee, J. (1998). Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(1), 2-12.
  203. Foldes, J., Shih, M. S. and Levy, J. (1992). Bone structure and calcium metabolism in obese zucker rats. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 16(2), 95-102.
  204. Morash, B., Li, A., Murphy, P., Wilkinson, M. and Ur, E. (1999). Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology*, 140(12), 5995-5998.
  205. Crandall, D. L., Hausman, G. J. and Kral, J. G. (1997). A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation*, 4(2), 211-232.
  206. Riad-Gabriel, M., Jinagouda, S., Sharma, A., Boyadjian, R. and Saad, M. (1998). Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *European Journal of Endocrinology*, 139(5), 528-531.
  207. Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I. and Mori, T. (1997). Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine*, 3(9), 1029-1033.
  208. Cioffi, J. A., Van Blerkom, J., Antczak, M., Shafer, A., Wittmer, S. and Snodgrass, H. R. (1997). The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Molecular Human Reproduction*, 3(6), 467-472.



209. Smith-Kirwin, S., O'Connor, D., Johnston, J., de Lancy, E., Hassink, S. and Funanage, V. (1998). Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(5), 1810-1810.
210. Casabiell, X., Pineiro, V., Tome, M. A., Peino, R., Dieguez, C. and Casanueva, F. F. (1997). Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), 4270-4273.
211. Houseknecht, K., McGuire, M., Portocarrero, C., McGuire, M. and Beerman, K. (1997). Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 240(3), 742-747.
212. Hardie, L., Trayhurn, P., Abramovich, D. and Fowler, P. (1997). Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clinical Endocrinology*, 47(1), 101-106.
213. Messinis, I. E., Milingos, S. D., Zikopoulos, K., Kollios, G., Seferiadis, K. and Lolis, D. (1998). Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Human Reproduction*, 13(5), 1152-1156.
214. Messinis, I. E., Milingos, S. D., Alexandris, E., Kariotis, I., Kollios, G. and Seferiadis, K. (1999). Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Human Reproduction*, 14(4), 913-918.
215. Baumgartner, R. N., Waters, D. L., Morley, J. E., Patrick, P., Montoya, G. D. and Garry, P. J. (1999). Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism*, 48(3), 378-384.
216. Hekimoğlu, A. (2006). Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi*, 33(4), 259-267.
217. Dagogo-Jack, S., Liu, J., Askari, H., Tykodi, G. and Umamaheswaran, I. (2000). Impaired leptin response to glucocorticoid as a chronic complication of diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 14(6), 327-332.
218. Fox, C., Esparza, J., Nicolson, M., Bennett, P., Schulz, L., Valencia, M. and Ravussin, E. (1999). Plasma leptin concentrations in pima indians living in drastically different environments. *Diabetes Care*. 22(3). 413-417.
219. Liu, J., Askari, H. and Dagogo-Jack, S. (1999). Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects. *Obesity Research*. 7(6). 537-544.

220. Harvey, J., McKenna, F., Herson, P. S., Spanswick, D. and Ashford, M. (1997). Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *The Journal of Physiology*, 504(3), 527-535.
221. Tallman, D. L. Taylor, C. G. (1999). Potential interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 77(12), 919-933.
222. Wauters, M., Considine, R. V. and Van Gaal, L. F. (2000). Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology*, 143(3), 293-311.
223. Seufert, J., Kieffer, T., Leech, C., Holz, G., Moritz, W., Ricordi, C. and Habener, J. (1999). Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(2), 670-676.
224. Woods, S. C., Schwartz, M. W., Baskin, D. G. and Seeley, R. J. (2000). Food intake and the regulation of body weight. *Annual Review of Psychology*, 51(1), 255-277.
225. Ziyilan, Y. Z., Baltacı, A. K. and Mogulkoc, R. (2009). Leptin transport in the central nervous system. *Cell Biochemistry and Function*, 27(2), 63-70.
226. Söylemez, N., Demirbağ, R., Sezen, Y., Yıldız, A. ve Akpınar, O. (2010). Vücut kütle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10(5), 391-396.
227. Frühbeck, G. Salvador, J. (2000). Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*, 43(1), 3-12.
228. Reseland, J., Anderssen, S. A., Solvoll, K., Hjermand, I., Urdal, P., Holme, I. and Drevon, C. A. (2001). Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 240-245.
229. Aydın, S. (2007). Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi*, 32(2), 76-89.
230. İlhan, T. Erdost, H. (2009). Ghrelin. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1), 1-5.
231. Aydın, S., Özkan, Y., Caylak, E. ve Aydın, S. (2006). Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 26(3), 272-283.

232. Stępień, M., Wlazeł, R. N., Paradowski, M., Banach, M., Rysz, M., Misztal, M. and Rysz, J. (2012). Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients—pilot study. *Archives of Medical Science*, 8(3), 431-436.
233. Casanueva, F. F. Dieguez, C. (2002). Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Endocrine and Metabolic Disorders*, 3(4), 325-338.
234. Achike, F. I., To, N. H., Wang, H. and Kwan, C. Y. (2011). Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: A holistic viewpoint. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 38(1), 1-10.
235. Gutierrez-Grobe, Y., Villalobos-Blasquez, I., Sánchez-Lara, K., Villa, A., Ponciano-Rodríguez, G., Ramos, M., Chavez-Tapia, N., Uribe, M. and Méndez-Sánchez, N. (2010). High ghrelin and obestatin levels and low risk of developing fatty liver. *Annals of Hepatology*, 9(1), 52-7.
236. Horvath, T., Diano, S., Sotonyi, P., Heiman, M. L. and Tschöp, M. (2001). Ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology*, 142(10), 4163-4169.
237. Sato, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Ohgusu, H., Kangawa, K. and Kojima, M. (2012). Structure, regulation and function of ghrelin. *Journal of Biochemistry*, 151(2), 119-128.
238. İnternet: Arıkan, Ş. İnsanlarda Açlık ve Tokluk Hissinin Oluşumu. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Funikop.org%2Fmakale%2FKS13-5-01.pdf.2013&date=2017-05-11> Son Erişim Tarihi:08.05.2017
239. Korbonits, M., Goldstone, A., Gueorguiev, M. and Grossman, A. (2004). Ghrelin; a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(1), 27-68.
240. Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K. and Nakazato, M. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans *Endocrinology*, 141(11), 4255-4261.
241. Aydın, S., Halifeoglu, İ., Ozercan, İ. H., Erman, F., Kılıç, N., Aydın, S., İlhan, N., İlhan, N., Ozkan, Y. and Akpolat, N. (2005). A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides*, 26(4), 647-652.

242. Aydın, S., Özeran, H. I., Aydın, S., Özkan, Y., Dag, F., Oguzoncul, F. and Geckil, H. (2006). Biological rhythm of saliva ghrelin in humans. *Biological Rhythm Research*, 37(2), 169-177.
243. Gröschl, M., Topf, H. G., Bohlender, J., Zenk, J., Klussmann, S., Dötsch, J., Rascher, W. and Rauh, M. (2005). Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clinical Chemistry*, 51(6), 997-1006.
244. Stenström, B., Furnes, M. W., Tømmerås, K., Syversen, U., Zhao, C. and Chen, D. (2006). Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 10(10), 1384-1391.
245. Gaytan, F., Barreiro, M., Caminos, J., Chopin, L., Herington, A., Morales, C., Pinilla, L., Paniagua, R., Nistal, M. and Casanueva, F. F. (2004). Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(1), 400-409.
246. Arvat, E., Di Vito, L., Broglio, F., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C., Casanueva, F., Deghenghi, R., Camanni, F. and Ghigo, E. (2000). Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *Journal of Endocrinological Investigation*, 23(8), 493-495.
247. Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., Broglio, F., Benso, A., Gottero, C., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C. and Casanueva, F. F. (2001). Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1169-1174.
248. Wren, A. M., Small, C. J., Ward, H. L., Murphy, K. G., Dakin, C. L., Taheri, S., Kennedy, A. R., Roberts, G. H., Morgan, D. G. A. and Ghatei, M. A. (2000). The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 141(11), 4325-4328.
249. Farooqi, I., Keogh, J., Yeo, G., Lank, E., Cheetham, T. and O'Rahilly, S. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New England Journal of Medicine*, 348(12), 1085-1095.
250. Gaskin, F., Farr, S., Banks, W., Kumar, V. and Morley, J. E. (2003). Ghrelin induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides*, 24(6), 913-918.
251. Kojima, M., Kangawa, K. (2005). Ghrelin: structure and function. *Physiological Reviews*, 85(2), 495-522.

252. Tritos, N. A. Kokkotou, E. G. (2006). The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(5), 653-660.
253. Arıkan, Ş. (2013). *Üniversite öğrencilerinin vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, plazma büyüme hormonu, ghrelin, leptin düzeyleri ve dayanıklılık antrenmanı arasındaki ilişkiler*. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
254. Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschöp, M., Pronchuk, N., Grove, K. L., Strasburger, C. J., Bidlingmaier, M., Esterman, M. and Heiman, M. L. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37(4), 649-661.
255. Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Dhillon, W. S., Ghatei, M. A. and Bloom, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(12), 5992-5997.
256. Wren, A. M., Small, C. J., Abbott, C. R., Dhillon, W. S., Seal, L. J., Cohen, M. A., Batterham, R. L., Taheri, S., Stanley, S. A. and Ghatei, M. A. (2001). Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*, 50(11), 2540-2547.
257. Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E. and Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50(8), 1714-1719.
258. Soares, J. B. Leite-Moreira, A. F. (2008). Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides*, 29(7), 1255-1270.
259. İyidoğan, Y. (2007). Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 70(3), 15-20.
260. Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K. and Matsukura, S. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(1), 240-244.
261. Pöykkö, S., Kellokoski, E., Hökkö, S., Kauma, H., Kesäniemi, Y. and Ukkola, O. (2003). Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2546-2553.

262. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J. and Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661-671.
263. Arora, S. (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity—a review. *Neuropeptides*, 40(6), 375-401.
264. Cummings, D. E. (2006). Ghrelin and the short and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology and Behavior*, 89(1), 71-84.
265. Dostálová, I. Haluzík, M. (2009). The role of ghrelin in the regulation of food intake in patients with obesity and anorexia nervosa. *Physiological Research*, 58(2), 159.
266. Chen, C., Asakawa, A., Fujimiya, M., Lee, S. and Inui, A. (2009). Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacological*, 61(4), 430-481.
267. Correia, M. L. G., Morgan, D. A., Sivitz, W. I., Mark, A. L. and Haynes, W. G. (2001). Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*, 37(3), 936-942.
268. Yüksel, S. (2011). *Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yağ dokusundan salınan adipokinlerin ateroskleroz gelişimindeki rolü*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
269. Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P. and Garg, R. (2005). Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, 111(11), 1448-1454.
270. Lakka, H., Laaksonen, D., Lakka, T., Niskanen, L., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J. and Salonen, J. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288(21), 2709-2716.
271. İnternet: Oğuz, A. (2012). PURE Türkiye Sağlık Çalışması 3. Yıl Analiz Sonuçları. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.metsend.org%2Fpdf%2FPURE-metsend.pdf.2012&date=2017-05-11> Son Erişim Tarihi:08.05.2017
272. İnternet: Kozan, Ö., Oğuz, A., Erol, Ç., Şenocak, M., Öngen, Z., Abacı, A., Temizhan, A. ve Çelik, Ş. METSAR Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.metsend.org%2Fpdf%2FMetsar-metsend.pdf.2005+Son+Eri%C5%9Fim+Tarihi%3A05.05.2017+&date=2017-05-11>
273. Reinberg, A. Ashkenazi, I. (2003). Concepts in human biological rhythms. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, 5(4), 327.

274. Çalıyurt, O. (2001). Duygudurum Bozuklukları ve Biyolojik Ritm. *Duygudurum Dizisi*, 5, 209-214.
275. Macher, J. P. (2007). Chronobiology in psychiatry. *Dialogues Clinical Neuroscience*, 9(1), 229-235.
276. Selvi, Y., Beşiroğlu, L.ve Aydın, A. (2011). Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(3), 12-16.
277. Mistlberger, R. Rusak, B. (2005). Circadian rhythms in mammals: formal properties and environmental influences. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3(1), 321-333.
278. Cam, E., Yulug, B., Cengiz, N., Poelkin, E., Isık, D., Bakar, M., Ozan, E. and Kılıc, E. (2008). Melatonin. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(4), 498-500.
279. Srinivasan, V., Spence, D. W., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Esquifino, A. I., Cardinali, D. P. and Maestroni, G. J. (2008). Melatonin, environmental light, and breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 108(3), 339-350.
280. Brondel, L., Romer, M. A., Nougues, P. M., Touyarou, P. and Davenne, D. (2010). Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(6), 1550-1559.
281. Schmid, S. M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Wilms, B., Benedict, C., Lehnert, H., Born, J. and Schultes, B. (2009). Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1476-1482.
282. Nedeltcheva, A., Kilkus, J., Imperial, J., Kasza, K., Schoeller, D. and Penev, P. (2009). Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1), 126-133.
283. St-Onge, M., Roberts, A., Chen, J., Kelleman, M., O'Keeffe, M., RoyChoudhury, A. and Jones, P. (2011). Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), 410-416.
284. Itani, O., Kaneita, Y., Murata, A., Yokoyama, E. and Ohida, T. (2011). Association of onset of obesity with sleep duration and shift work among Japanese adults. *Sleep Medicine*, 12(4), 341-345.

285. Cappuccio, F. P., Taggart, F. M., Kandala, N., Currie, A., Peile, E., Stranges, S. and Miller, M. A. (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep Duration and Weight*, 31(5), 619.
286. Lin, Y., Hsiao, T. and Chen, P. (2009). Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year follow-up. *Chronobiology International*, 26(4), 740-755.
287. Burgueño, A., Gemma, C., Gianotti, T. F., Sookoian, S. and Pirola, C. J. (2010). Increased levels of resistin in rotating shift workers: a potential mediator of cardiovascular risk associated with circadian misalignment. *Atherosclerosis*, 210(2), 625-629.
288. Chen, J., Lin, Y. and Hsiao, S. (2010). Obesity and high blood pressure of 12-hour night shift female clean-room workers. *Chronobiology International*, 27(2), 334-344.
289. Lund, J., Arendt, J., Hampton, S. M., English, J. and Morgan, L. M. (2001). Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *Journal of Endocrinology*, 171(3), 557-564.
290. De Bacquer, D., Van Risseghem, M., Clays, E., Kittel, F., De Backer, G. and Braeckman, L. (2009). Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *International Journal of Epidemiology*, 38(3), 848-854.
291. Sookoian, S., Gemma, C., Fernandez Gianotti, T., Burgueno, A., Alvarez, A., Gonzalez, C. D. and Pirola, C. J. (2007). Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *Journal of Internal Medicine*, 261(3), 285-292.
292. Suwazono, Y., Uetani, M., Oishi, M., Tanaka, K., Morimoto, H. and Sakata, K. (2010). Calculation of the benchmark duration of shift work associated with the development of impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 67(8), 532-537.
293. Sharifian, A., Farahani, S., Pasalar, P., Gharavi, M. and Aminian, O. (2005). Shift work as an oxidative stressor. *Journal of Circadian Rhythms*, 3(1), 1-4.
294. Fujino, Y., Iso, H., Tamakoshi, A., Inaba, Y., Koizumi, A., Kubo, T. and Yoshimura, T. (2006). A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *American Journal of Epidemiology*, 164(2), 128-135.
295. Violanti, J. M., Burchfiel, C. M., Hartley, T. A., Mnatsakanova, A., Fekedulegn, D., Andrew, M. E., Charles, L. E. and Vila, B. J. (2009).



- Atypical work hours and metabolic syndrome among police officers. *Archives of Environmental and Occupational Health*, 64(3), 194-201.
296. Jermendy, G., Nádas, J., Hegyi, I., Vasas, I. and Hidvégi, T. (2012). Assessment of cardiometabolic risk among shift workers in Hungary. *Health and Quality of Life Outcomes*, 10(1), 1.
  297. Morikawa, Y., Nakagawa, H., Miura, K., Soyama, Y., Ishizaki, M., Kido, T., Naruse, Y., Suwazono, Y. and Nogawa, K. (2005). Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scandinavian Journal Of Work, Environment and Health*, 1(1), 179-183.
  298. Pietroiusti, A., Neri, A., Somma, G., Coppeta, L., Iavicoli, I., Bergamaschi, A. and Magrini, A. (2010). Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 67(1), 54-57.
  299. Taylor, P. J. Pocock, S. J. (1972). Mortality of shift and day workers 1956-68. *British Journal of Industrial Medicine*, 29(2), 201-207.
  300. Kawachi, I., Colditz, G., Stampfer, M., Willett, W., Manson, J., Speizer, F. and Hennekens, C. (1995). Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*, 92(11), 3178-3182.
  301. Tüchsen, F. (1993). Working hours and Ischaemic heart disease in danish men: A 4-year cohort study of hospitalization. *International Journal of Epidemiology*, 22(2), 215-221.
  302. Vyas, M. V., Garg, A. X., Iansavichus, A. V., Costella, J., Donner, A., Laugsand, L. E., Janszky, I., Mrkobrada, M., Parraga, G. and Hackam, D. G. (2012). Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ Journals*, 345(1), 4800-4806.
  303. Wilkinson, R. T. (1992). How fast should the night shift rotate? *Ergonomics*, 35(12), 1425-1446.
  304. Kobayashi, T., Suzuki, E., Takao, S. and Doi, H. (2012). Long working hours and metabolic syndrome among Japanese men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 12(1), 1.
  305. Mitra, A. Bhattacharya, D. (2008). Effects of melatonin in mild diabetics with dyslipidaemia. *Journal of Human Ecology*, 23(1), 109-114.
  306. Bertuglia, S. Reiter, R. J. (2009). Melatonin reduces microvascular damage and insulin resistance in hamsters due to chronic intermittent hypoxia. *Journal of Pineal Research*, 46(3), 307-313.

307. Karlsson, B., Knutsson, A., Lindahl, B. and Alfredsson, L. (2003). Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76(6), 424-430.
308. Hansel, B., Giral, P., Nobecourt, E., Chantepie, S., Bruckert, E., Chapman, M. and Kontush, A. (2004). Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(10), 4963-4971.
309. Meier, U. Gressner, A. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*, 50(9), 1511-1525.
310. Solak, A. Tuncel, P. (2009). Metabolik sendromda leptin, adiponektin, okside ldl düzeyleri ve paraoksonaz aktivitesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 7(1), 22-29.
311. Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P. and Van Cauter, E. (2004). Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine*, 141(11), 846-850.
312. Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T. and Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLOS Medicine*, 1(3), 62-65.
313. Spiegel, K., Leproult, R., Tasali, E., Penev, P. and Van Cauter, E. (2004). Sleep curtailment results in decreased leptin levels and increased hunger and appetite. *American College of Physicians*, 141(1), 846-850.
314. Hagobian, T., Sharoff, C. and Braun, B. (2008). Effects of short-term exercise and energy surplus on hormones related to regulation of energy balance. *Metabolism*, 57(3), 393-398.
315. Havel, P., Kasim-Karakas, S., Mueller, W., Johnson, P., Gingerich, R. and Stern, J. (1996). Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(12), 4406-4413.
316. Pratley, R., Nicolson, M., Bogardus, C. and Ravussin, E. (1996). Effects of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin-resistant Pima Indians. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(12), 4418-4421.

317. Bostancı, B. (2002). Şişman kadın hastalarda plazma leptin düzeyleri; yağ miktarı, dağılımı ve insülin düzeyleri ile ilişkisi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 65(1).
318. Song, C. K. Bartness, T. J. (2001). CNS sympathetic outflow neurons to white fat that express MEL receptors may mediate seasonal adiposity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(2), R666-R672.
319. Baydas, G., Gursu, F., Canpolat, S., Konar, V., Yasar, A., Canatan, H. and Kelestimur, H. (2001). Effects of pinealectomy on the circadian release pattern of leptin in male rat. *Neuroendocrinology Letters*, 22(6), 449-452.
320. Baltacı, A. Moğulkoc, R. (2007). Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta Biologica Hungarica*, 58(4), 335-343.
321. Kitagawa, A., Ohta, Y. and Ohashi, K. (2012). Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *Journal of Pineal Research*, 52(4), 403-413.
322. Cagnacci, A., Malmusi, S., Zanni, A., Arangino, S., Cagnacci, P. and Volpe, A. (2002). Acute modifications in the levels of daytime melatonin do not influence leptin in postmenopausal women. *Journal of Pineal Research*, 33(1), 57-60.
323. Sanchez-Mateos, S., Alonso-Gonzalez, C., Gonzalez, A., Martinez-Campa, C. M., Mediavilla, M. D., Cos, S. and Sanchez-Barcelo, E. J. (2007). Melatonin and estradiol effects on food intake, body weight, and leptin in ovariectomized rats. *Maturitas*, 58(1), 91-101.
324. Hart, C., Carskadon, M., Considine, R. V., Fava, J., Lawton, J., Raynor, H., Jelalian, E., Owens, J. and Wing, R. (2013). Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin. *Pediatrics*, 132(6), e1473-e1480.
325. Faulconnier, Y., Bonnet, M., Bocquier, F., Leroux, C. and Chilliard, Y. (2001). Effects of photoperiod and feeding level on adipose tissue and muscle lipoprotein lipase activity and mRNA level in dry non-pregnant sheep. *British Journal of Nutrition*, 85(03), 299-306.
326. King, J., Wasse, L., Broom, D. and Stensel, D. (2010). Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Loughborough University Institutional Repository*, 42(3), 485-492.

327. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K. and Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194-198.
328. Kalra, S., Dube, M., Pu, S., Xu, B., Horvath, T. and Kalra, P. (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight *Endocrine Reviews*, 20(1), 68-100.
329. Weigle, D. S., Cummings, D. E., Newby, P. D., Breen, P. A., Frayo, R. S., Matthys, C. C., Callahan, H. S. and Purnell, J. Q. (2003). Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(4), 1577-1586.
330. Rosicka, M., Krsek, M., Matoulek, M., Jarkovska, Z., Marek, J., Justova, V. and Lacinova, Z. (2003). Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiological Research*, 52(1), 61-66.
331. Crispim, C. A., Waterhouse, J., Dâmaso, A. R., Zimberg, I. Z., Padilha, H. G., Oyama, L. M., Tufik, S. and de Mello, M. T. (2011). Hormonal appetite control is altered by shift work: a preliminary study. *Metabolism*, 60(12), 1726-1735.
332. Liu, W., Yue, H., Zhang, J., Pu, J. and Yu, Q. (2013). Effects of plasma ghrelin, obestatin, and ghrelin/obestatin ratio on blood pressure circadian rhythms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chinese Medical Journal*, 127(5), 850-855.
333. Dzaja, A., Dalal, M., Himmerich, H., Uhr, M., Pollmächer, T. and Schuld, A. (2004). Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 286(6), E963-E967.
334. Morris, C., Fullick, S., Gregson, W., Clarke, N., Doran, D., MacLaren, D. and Atkinson, G. (2010). Paradoxical post-exercise responses of acylated ghrelin and leptin during a simulated night shift. *Chronobiology International*, 27(3), 590-605.
335. Greenberg, A. S. McDaniel, M. L. (2002). Identifying the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *European journal of clinical investigation*, 32(s3), 24-34.
336. Caro, J. (1991). Insulin resistance in obese and nonobese man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73(4), 691-695.

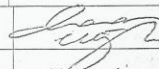

337. Campbell, P. Gerich, J. (1990). Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 70(4), 1114-1118.
338. Paolisso, G., Ferrannini, E., Sgambato, S., Varricchio, M. and D'Onofrio, F. (1992). Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75(6), 1409-1412.
339. Sheu, W., Shieh, S. M., Fuh, M. M., Shen, D., Jeng, C., Chen, Y. and Reaven, G. (1993). Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia. Hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 13(3), 367-370.
340. La Sala, M., Pietroiusti, A., Magrini, A., De Santis, L., Babbucci, A. and Bergamaschi, A. (2006). Metabolic syndrome and work: identification of populations at risk. *Giornale Italiano Di Medicina Del Lavoro Ed Ergonomia*. 29(3), 445-447.





## EK-1. Yerel Etik Kurul Onay Formu

“Gece Çalışan Sağlık Personelinde Melatonin, Metabolik Sendrom İlişkisi” isimli çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.06.2014 tarihinde onaylanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gece çalışan sağlık personelinde melatonin, metabolik sendrom ilişkisi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. A. Banu ÇAYCI SİVRİ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Biyokimya A.D. / G.Ü.T.F.							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar—Doktora Tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.06.2014	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	02.06.2014	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	DİĞER	<input type="checkbox"/>							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 306	Toplantı tarihi: 09.06.2014							
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve “bütçesi dışında” uygun bulunmuş olup araştırmanın dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına G.Ü.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p>								
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza		
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YARD.	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	



## EK-1. (devam) Yerel Etik Kurul Onay Formu

Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Sercan AKSOY ÜYE	İç Hastalıkları AD.	H.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

- \* :Araştırma ile ilişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

## EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ****“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”****İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Gece çalışan sağlık personelinde melatonin, metabolik sendrom ilişkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. A. Banu ÇAYCI SİVRİ

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Bekir ÇAKIR, Uz. Dr. Ş. Burçak POLAT, Dr. Ercan ŞİMŞEK, Uz. Kim. Sibel SÖYLEMEZ

“Gece çalışan sağlık personelinde melatonin, metabolik sendrom ilişkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni gece/gündüz vardiyasında çalışıyor olmanızdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında, Prof. Dr. A. Banu ÇAYCI SİVRİ'nin sorumluluğu altındadır.

**Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

- Araştırma gece vardiyasında çalışan hemşirelerle gündüz vardiyasında çalışan hemşirelerin melatonin seviyelerini karşılaştırarak, gece veya gündüz vardiyasında çalışmanın metabolik sendrom üzerindeki etkilerini görmek amacıyla yapılacaktır.
- Çalışmaya gece vardiyasında çalışan 40 ve gündüz vardiyasında çalışan 40 olmak üzere toplam 80 gönüllü katılacaktır.

**Bu çalışmaya katılmamı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır.

Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

**Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışma için foliküler dönemde (menstrüel siklusun 1. ve 14. günü arasında) kan numuneleriniz alınacak ve ayrıntılı vücut analiziniz (boy-kilo-bel çevresi) yapılacaktır.
- Araştırmanın süresi 2 senedir.

## EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

- Gece/gündüz vardiyasında çalışmanız nedeniyle sizden alınan kanda (20 ml) melatonin, leptin, ghrelin, FSH, LH, E2, Açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL düzeyleri ölçülecektir.

### **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

1. Çalışmanın herhangi bir riski yoktur.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

### **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Uzun süre gece nöbeti tutan sağlıklı bireylerde olası rahatsızlıklar beklenmektedir. Çalışmada yer alarak bu konuda yararlı olacaksınız.

### **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

### **Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Uz. Kim. Sibel SÖYLEMEZ

GÖREVİ : GÜTF Tıbbi Biyokimya ABD Doktora Öğrencisi

TELEFON : (551) 421 97 97

### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

GÜTF Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında, Prof. Dr. A. Banu Çaycı SİVRİ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar

**EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ş. Burçak POLAT (532) 511 34 44 Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği 'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu****Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**

## EK-3. Olgu Rapor Formu

## OLGU RAPOR FORMU

TARİH: / /201.

ADI SOYADI	
DOĞUM TARİHİ	
SON ADET TARİHİ	
ADETLERİ DÜZENLİMİ?	
SİGARA KULLANIYORMU? KULLANIYOR İSE NE KADAR SÜREDİR VE GÜNDE KAÇ ADET?	
NE KADAR ZAMANDIR GECE/GÜNDÜZ VARDIYASINDA ÇALIŞIYOR?	
GECE ÇALIŞIYORSA NÖBETLERDE UYUMA PERİYODU VARMI?	
KAÇ GÜNDE BİR NÖBET TUTUYOR?	
TANISI KONULMUŞ BİR HASTALIĞI VARMI?	
KULLANDIĞI İLAÇLAR	
AİLEDE KALP, TANSİYON, DİYABET, KANSER ÖYKÜSÜ VARMI?	
MEME İLE İLGİLİ PROBLEM YAŞADIMI?	
MEME KONTROLLERİ YAPILIYORMU?	
OKS, HORMONLU RIA KULLANIMI VARMI?	
BOY (cm)	
KİLO (kg)	
VKİ	

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : SÖYLEMEZ Sibel  
 Uyuğu : TC  
 Doğum tarihi ve yeri : 01.04.1978/Ankara  
 Medeni hali : Bekar  
 Telefon : (506)312 97 97  
 e-mail : soylemezsibel06@gmail.com



### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Tıp) AD	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Tıp) AD	2006
Lisans	Erciyes Üniversitesi Yozgat Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2003

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2008-halen	TBMM	Kimyager
2006-2008	Gazi Üniversitesi Hastanesi	Kimyager
2003-2006	Özel Başak Dersanesi	Kimya Öğretmeni

**Yabancı Dil**

İngilizce

**Bildiriler**

1. Cayci B., Gunaydin B., Yuksel S., **Soylemez S.**, Altundarak C., "Acute effect of moderate exercise on oxidative stress in smoker and non-smoker subjects" International Symposium of Sports Medicine Programme-World Medical and Health Games 28<sup>th</sup> May- 4<sup>th</sup> June 2016, Maribor Slovenia.
2. **S. Soylemez**, A. Cayci, O. Gulbahar, D. Yamac, "Levels of protein carbonyl groups at patients with breast cancer" IFCC-WorldLab 22-26 June 2014 Istanbul, TURKEY





*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*

