

T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nedim Samancı

**Obez Çocuk ve Adölesanlarda Serum Melatonin
Düzeyinin Metabolik ve Antropometrik Parametreler ile
Olan İlişkisi**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Müşerref KULEN

TEKİRDAĞ – 2020

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Nedim Samancı'ya, bu tezin hazırlanma sürecinin her anında yanımda olan ve sonsuz emeği olan sevgili hocam Doç Dr. Çiğdem Binay, sevgili hocalarım Prof. Dr. Mustafa Metin Donma, Doç. Dr. Burçin Nalbantoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Ayşin Nalbantoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Özgür Kızılca, Dr. Öğr. Üyesi Nurşen Çiğerci, Dr. Öğr. Üyesi Sinan Tüfekçi, tüm zorlukları birlikte göğüslediğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma, beni özenle yetiştirip bugünlere getiren, desteklerini ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili aileme, hayatımın amaç ve anlamını derinleştiren sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Müşerref KULEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
OBEZİTE.....	3
OBEZİTEDE TANI KRİTERLERİ.....	9
OBEZİTE TİPLERİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	12
OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI.....	14
İNSULİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM.....	17
OBEZİTE VE DİSLİPİDEMİ.....	20
OBEZİTE VE HİPERTANSİYON.....	21
OBEZİTE VE GLİKOZ METABOLİZMASI BOZUKLUĞU.....	22
OBEZİTENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	24
MELATONİN	25

MELATONİN VE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASI İLİŞKİSİ.....	30
MELATONİN VE TİP 2 DİYABETUS MELLİTUS İLİŞKİSİ.....	33
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	57
SONUÇ.....	64
ÖZET.....	66
SUMMARY.....	67
KAYNAKLAR.....	68

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
COSI-TUR:	Childhood Obesity Surveillance Initiative –Turkey
DM:	Diyabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FIGR :	Fasting Insulin Glucose Ratio
GLUT-4:	Glucose Transporter-4
HDL-C:	Yüksek Ağırlıklı Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR:	Homeostatic Model Assessment Of Insulin Resistance
HT:	Hipertansiyon
IDF:	Ulusal Diyabet Federasyonu
IL-6:	Interlökin-6
IR:	Insulin Direnci
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KVH:	Kardiyovaskuler Hastalık
LDL-C:	Düşük Ağırlıklı Lipoprotein Kolesterol
MS:	Metabolic Sendrom
NAT:	Asetiltransferaz

NCEP-ATP:	National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
P:	Persantil
PVN:	Periventriküler Nukleus
QUICKI:	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SOR:	Serbest Oksijen Radikalleri
SCN:	Suprachiasmatic Nukleus
TA:	Tansiyon Arteryel
TG:	Trigliserid
TK:	Total Kolesterol
TNF -α:	Tümör Nekrozis Faktor A
USG:	Ultrasonografi
VA:	Vücut Ağırlığı
VA-SDS:	Vücut Ağırlığı Standart Sapma
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VKİ-SDS:	Vücut Kitle İndeksi Standart Sapma
VLDL-C:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozabilecek ölçüde anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Çocuklarda obezite tanısı, vücut ağırlığının boya göre ideal ağırlığın %120'si olması, boya göre vücut ağırlığı Z skorunun 2 ve üzerinde olması veya vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 95'inci persentilin (P) üzerinde olması ile konulur . Her ülkenin belirlediği VKİ standartları farklıdır. VKİ standartlarını yaş, cinsiyet, puberte durumu ve ırk gibi pek çok faktörlerin büyüme üzerine olan etkileri belirler (1-2).

Günümüzde en çok rastlanılan ve hızlı bir biçimde artış gösteren sağlık sorunlarından biri de obezitedir. Ülkemizde de obezitenin görülme sıklığı giderek artmaktadır . Ülkemizde 6-16 yaş arasındaki çocuklarda, aynı bölgede yapılan bir çalışmada, obezite prevalansı %3.7, aşırı kilo prevalansı ise %12.2 olarak belirlenmiştir (3). Ayrıca, bilindiği üzere ileri yaşlarda diyabet, hipertansiyon (HT), ateroskleroz gibi kronik hastalıklara yol açabilmektedir. Erken tanı ve tedavi bu gibi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir. DSÖ'nün 2018 yılında yayımladığı verilere göre dünyada yaşayan 1,9 milyar insan aşırı kilolu ve bunlardan 650 milyonu obezdir (1).

Obezite, diğer metabolik hastalıklar için de bir risk faktörüdür. Obezite, enerji alma ve harcama dengesizliğinin bir sonucu olmasına rağmen, obezitenin oluşmasına katkıda bulunan başka faktörler de yer almaktadır. Bahsi geçen olgular; kronik inflamasyon, oksidatif stres, sirkadiyen bozulma ve uyku yoksunluğu olarak sayılabilir.

Obezite kaynaklı hasar üzerinde melatoninin olumlu etkiler yaptığı rapor edilmiştir. Obezite ile ilişkili tip 2 diyabetes mellituslu (tip 2 DM) farelerde 6 hafta boyunca melatonin (10 mg/kg) tüketiminin kontrol grubuna kıyasla beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini indüklediği saptanmıştır. Melatonin yağ hücrelerini tıpkı soğuk gibi diğer termojenik uyaranlara duyarlı hale getirmekte olduğu bilinmektedir. Bu durum melatoninin gıda alımı ve fiziksel aktivite seviyeleri üzerinde etkisi olmadan vücut ağırlığını kontrol etmeye nasıl katkıda bulunduğunu göstermektedir (4). Ancak ocuklar ve adölesanlar üzerinde melatonin ve obezite ilişkisini gösteren yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada obez ve sağlıklı çocuklarda melatonin düzeyleri belirlenecektir. Obez ocuklarda melatonin ile VKİ, insulin direnci (İR), dislipidemi, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, HT, glikoz metobolizma bozukluğu ilişkisi sorgulanacaktır.

Çalışmanın amacı çocuklarda obezitenin bazı komplikasyonlarını öngörebilmek için melatonin düzeylerinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTE

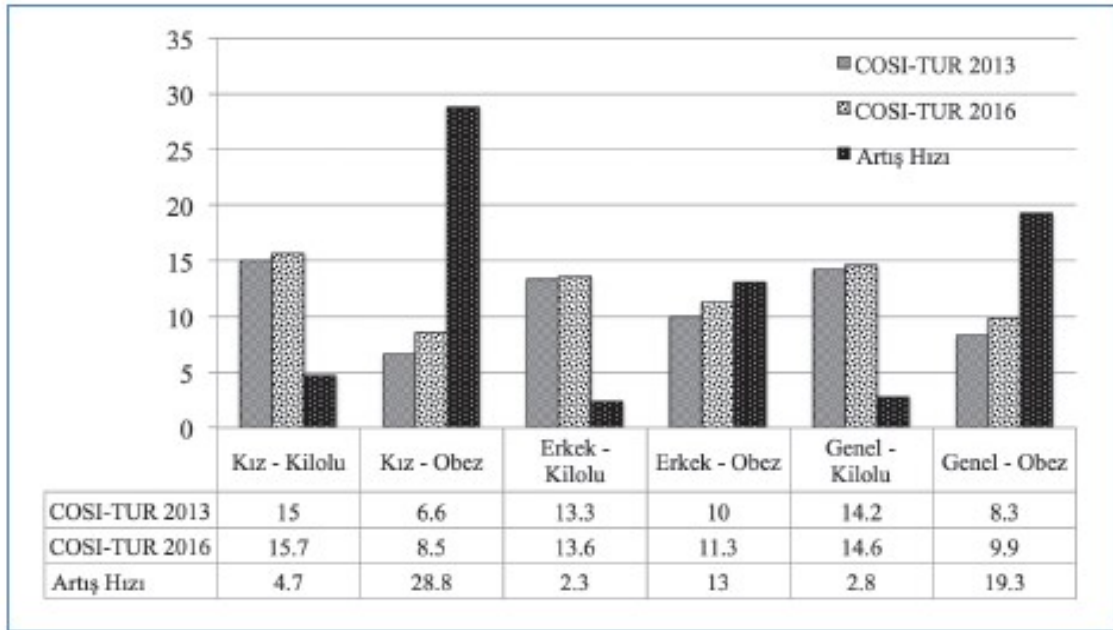
OBEZİTENİN TANIMI SINIFLANDIRMASI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite, vücutta sağlığı bozabilecek ölçüde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Oluşum sebebine göre obeziteyi iki alt gruba ayırabiliriz. Endokrin, genetik veya diğer başka nedenlere bağlı gelişen obeziteye “endojen obezite” adı verilir. Altta yatan bir neden bulunamayan ve obezlerin büyük bir kısmını kapsayan grub ise “ ekzojen obezite ” olarak adlandırılır (Tablo 1) (5).

Tablo 1. Çocuklarda Endojen Obezite Nedenleri (5)

Genetik Sendromlar	Endokrin nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Prader –Willi sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Down sendromu• Cohen sendromu• Carpenter sendromu• Alström sendromu• Borjeson-Forssmann-Lehmann sendromu• Beckwith Widemann sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Cushing sendromu• Hiperinsülinizm• Büyüme hormonu eksikliği• Hipotiroidi• Psödohipoparatiroidizm• Hipogonadal sendromlar• (Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Kallmann sendromu)
Hipotalamik Bozukluklar	İlaçlar
<ul style="list-style-type: none">• Tümörler (kraniofaringioma)• Enfeksiyon (ensefalit,tüberküloz)• Travma• İnfiltrasyon (lösemi,histiyositoz)	<ul style="list-style-type: none">• Glukokortikoidler, östrojen, progesteron• Trisiklik antidepresanlar, lityum• Siproheptadin• Antitiroid ilaçlar

Tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin görölme sıklığı, her yaş grubunda olduğu gibi adölesanlarda da son yıllarda belirgin artış göstermiştir. Obezite yaygın görölmesi, komorbid hastalıkları ve komplikasyonlarının ciddi olması ile ortaya çıkan bedensel ve psikolojik sorunlar nedeniyle de önemli bir sağlık sorunudur. Avrupa'da yedi ülkeden (Türkiye, Bulgaristan, Romanya, Litvanya, Almanya, İtalya ve Hollanda) 5206 (ortalama yaş 8,6±1,2, %50,2 erkek) okul çocuğunu kapsayan çalışmada, Türk çocuklarında obezite prevalansının %7,7 olduğu, bu sonuçlara göre Türkiye'deki obezite prevalansının Almanya ve Romanya'nın ardından ikinci sırada yer aldığı bildirilmiştir. Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi Çalışması-2016 verilerine göre Türkiye'de ilkokul 2. sınıfa giden 7-8 yaş grubundaki çocukların %14,6'sı fazla kilolu ve %9,9'u obezdir (sırası ile kızların %15,7'i fazla kilolu ve %8,5'i obez; erkeklerin %13,6'i fazla kilolu ve %11,3'i obezdir). Sonuç olarak Türkiye'de 7-8 yaş grubundaki her 4 çocuktan biri fazla kilolu veya obezdir(6). Bu veriler, COSI-TUR 2013 (Childhood Obesity Surveillance Initiative) çalışması ile karşılaştırıldığında, çocuklarda obezitenin üç yılda %19,3 oranında arttığı (kız %28,8, erkek %13) ve özellikle kız çocuklarındaki artışın alarm boyutlarında olduğu görölmektedir. COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 çalışmalarında kız ve erkek çocuklarında kiloluluk ve obezite prevalansı Şekil 1'de gösterilmiştir. Ülkemizde özellikle son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığını göstermektedir. Türkiye'de TBSA ve COSI-TUR dışında, çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığını araştıran, ulusal ölçekli çalışmalar kısıtlıdır. Bununla beraber çeşitli bölgelerde, farklı yaş gruplarını kapsayan çok sayıda çalışma yayınlanmış olup bu çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir(6).



Şekil 1. COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 Çalışmaları: Türkiye’de 7-8 Yaş Çocuklarda Fazla Kiloluluk ve Obezite Prevalansı (6)

Tablo 2. Türkiye’de Çocuk ve Adölesanlarda Yapılmış Obezite Çalışmaları (6)

Çalışma/ Yazar	Yapıldığı Yer/Yıl	Katılımcı Sayısı/Yaş Grubu	Obezite Prevalansı (%)
Kanbur ve ark.	Ankara/1999-2000	6462/9-16 yaş	Genel: 2,3
Soylu ve ark.	İzmir/2000	1024 (K: 511, E: 513)/ ort. yaş 10,1	Genel: 1,3
Atamtürk ve arrk.	Ankara/2009	891 (K: 446, E: 445)/7-14 yaş	(K: 2,3 / E: 1,5)
Süzek ve ark.	Muğla/2010	1170 (K: 564, E: 606)/6-15 yaş	Genel: 7,1 (K: 6,6 / E: 7,6)
Kara ve ark.	Güneydoğu Anadolu/2010	1912 (K: 872, E: 1040)/7-16 yaş	(K: 3,3 / E: 3,3)
Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)	81 il, 600 merkez/2010	2567/0-5 yaş 1138/6-18 yaş	Genel: 8,5 (K: 6,8 / E: 10,1) Genel: 8,2 (K: 7,3 / E: 9,1)
Ercan ve ark.	Ankara/2010-2011	8848/11-18 yaş	Genel: 7,7 (K: 8,4 / E: 7,0)
Aksoydan ve ark.	Kocaeli/2011	319/ilkokul çağı	Genel: 4,1
Metinoğlu ve ark.	Kastamonu/2012	480/10-12 yaş	Genel: 1,3
Muslu ve ark.	Aydın/2012	2331 (K: 1101, E: 1230)/7-15 yaş	(K: 13,7 / E: 21,5)
Altuncan ve ark.	Karaman/2013	26025/6-19 yaş	Genel: 7,9 (K: 6,1 / E: 9,3)
Önsüz ve ark.	Sakarya/2015	2166/6-15 yaş	Genel: 18,0
Gökler ve ark.	Eskişehir/2015	3918/lise	Kırsal: 7,9 / Kentssel: 11,3

Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazı bozulur. Obezite gelişimine zemin hazırlayan bir çok genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel fizyopatolojik etmenler mevcuttur. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler (davranışsal/sosyal etmenler, kronik stres) arasındaki etkileşimler sorumludur. Kültürel, davranışsal ve çevresel etmenler (enerji-yoğun beslenme, büyük porsiyonlar, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı) ve buna ek olarak yeme bozuklukları gibi alışkanlıklar obezite gelişimini hızlandıran faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon gibi bir takım değişiklikler adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda bir çok değişikliğe yol açmaktadır(7-8).

Obezite gelişmesini belirleyen genler arasında, melanokortin 4 reseptörü, β 3-adrenerjik reseptör, proprotein konvertaz subtilisin kexin 1, beyin kaynaklı norotrofik faktör, laktaz, melatonin reseptör 1 B, Toll Like Reseptör 4, ekonukleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1, fibroblast büyüme Faktörü reseptör 1 ve leptin/leptin reseptörü vb. olduğu gösterilmiştir (Genom- Wide Association Studies: GWAS) (9). Çevresel toksinler, gıda noksanlığı ve obezitenin (yüksek yağlı) diyetle maruziyet obezite ile ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişikliklere neden olarak besin alımını ve yağ dokusunu artırır (9).

Genetik faktörlerin obezitede rol oynadığını destekleyen faktörlere baktığımızda farklı çevresel etkenlere maruz kalan ikizlerin benzer beslenme davranışı ve yaşam tarzı göstermeleri, ebeveynleri obez olan çocuklarda obezite riskinin artması, annenin VKİ ile çocuk VKİ arasında ilişki gibi etmenler ön planda yer almaktadır (10-11).

Gestasyonel yaşına göre iri ya da küçük doğum, intra-uterin dönemde diyabete maruz kalınması, gebelikte annenin sigara kullanması, yaşamının ilk yılında hızlı kilo alımı bebeklerin çocukluk çağındaki VKİ'lerini olumsuz etkiliyor. Bu gibi etkenlere maruz kalan çocukların VKİ'lerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (12-16). Bebeğin doğum ağırlığı, annenin doğum öncesi vücut ağırlığı gibi pek çok faktör ortadan kaldırıldığında hiç anne sütü almayan çocuklarda obezite prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (17). Bununla birlikte anne sütü ile çocukluk çağı obezitesi arasında ilişki olmadığını gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (18-19).

Annedeki gebelik diyabeti fetüsü hiperinsulinizme maruz bırakır ve yaşamın ileri evrelerinde obezite gelişiminde rol oynar. İn-utero kötü beslenme çocukluk ve ergenlik dönemindeki obezite gelişimi için önemli risk faktörüdür (20-21).

Süt çocukluğu dönemindeki hızlı ağırlık artışı çocukluk obezitesi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (22-23). VKİ'nin erken çocukluk döneminde (24-54 ay arası) 85. P'nin üzerinde olması 12 yaşında fazla kilolu olabilme olasılığını 5 kattan fazla artırır.

Epidemiyolojik çalışmalar, süt çocukları, çocuklar ve ergenlerdeki kısa uyku süresinin obezite gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (24-25).

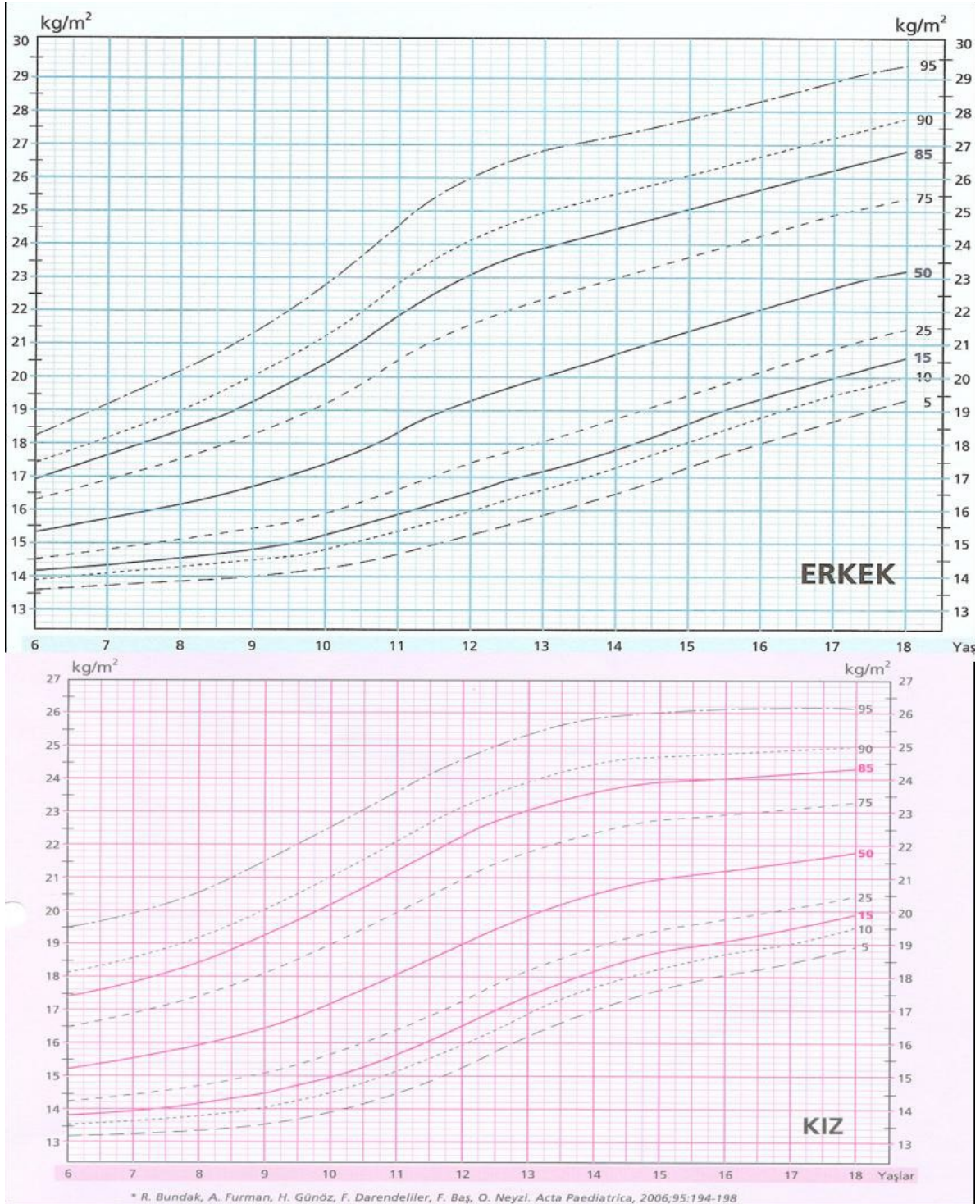
Obezite için risk oluşturan diğer bir faktör de sedanter yaşam tarzıdır. Teknolojinin ilerlemesi fiziksel aktivitenin azalmasına, yüksek enerji ve şeker içeren gıdaların ulaşımının kolaylaşmasına neden olmaktadır. Enerji içeriği yüksek olan besinler, büyük porsiyonlu beslenme, fast-food, şekerli içeceklerden oluşan kötü beslenmenin ve hareketsiz yaşamın obezite oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülür. Çocukların günde 2-3 saatten fazla televizyon, bilgisayar, video oyunları ile zaman geçirmesi fiziksel aktiviteyi azaltıyor, diğer yandan bu durum besin alımında artışa neden oluyor (26-27). Düzenli fiziksel aktivite, adipoz doku ve iskelet kası metabolizmasının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Bu sebeple çocuk ve adölesanların günde en az 60 dakika fiziksel egzersiz yapmaları önerilir (28-29).

OBEZİTEDE TANI KRİTERLERİ

Adölesanlarda obezitenin tespitinde VKİ (kg/m²) ölçümü kullanılır. Ancak burada çocuklarda kullanılan persantil kavramı (aynı yaş grubunda 100 kişi arasındaki sıralaması) kullanılır. Tablo 3’de görüldüğü gibi persantil değerlerine göre VKİ % 95’in üzerindeki adölesanlar obez kabul edilmektedir. Ülkemize ait kız ve erkek çocuk-adölesanlar için geliştirilmiş VKİ persantil eğrileri Şekil 2’de görülmektedir. Çocuk ve adölesanlarda vücut kitle indeksi ölçümü yılda en az 1 defa yapılmalıdır (30-31).

Tablo 3. Adolesanlarda persantil değerlerine göre VKİ sınıflandırması (30-31).

Gruplar	VKİ persantili
Düşük kilolu	<%5
Normal kilolu	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	Fazla kilolu ≥ %85 ile <%95 arasında
Obez	Obez ≥ %95
Hafif obez	95 persantile karşılık gelen VKİ'nin %100-120'si
Orta derece obez	95 persantile karşılık gelen VKİ'nin %120-140'ı
Morbid obez	95 persantile karşılık gelen VKİ'nin >%140'ı



Şekil 2. Türk erkek ve kız adölesanlar için kullanılabilecek VKİ persantil eğrileri (31)

OBEZİTE TIPLERİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obezite, vücutta artmış yağ depolanması olarak tanımlanır ve tanısı artmış yağ oranının gösterilmesine dayanır. Vücut yağı ölçüm yöntemleri direk ve indirek olarak ikiye ayrılır. Vücut yağını direkt ölçen yöntemler genellikle zordur, pahalıdır veya invazivdir. Direkt ölçüm yöntemlerine örnek olarak, vücut dansitesinin hesaplanması, dual enerji absorpsiyon yöntemi, biyoelektrik impedans yöntemi, nötron aktivasyonu ve görüntüleme yöntemleri gösterilebilir (32-33). Biyoelektrik impedans analizi ile de vücut yağ miktar ve dağılımının çocuk ve erişkinlerde doğru olarak saptanabildiği gösterilmiştir, bu yöntem invaziv olmayan, kolay bir uygulama olup kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Dokuların elektrik akımına farklı dirençlerinden (impedans) faydalanarak Biyoelektrik impedans yöntemi kullanılır. Her doku elektrolit miktarı ve içerdiği su ile ters orantılı olarak elektrik akımına direnç uygular. Ayrıca dokudaki hücre zarlarının yapısı ve fonksiyonları (reaktans) da elektrik akımının iletilmesinde önemlidir. Sonuçta biyoelektrik impedans analizinde uygulanan düşük doz alternatif akım karşılaştığı dokunun özelliğine göre voltaj düşüşü göstererek iletilir. Elektrik akımının iskelet kası ve visseral organlardan geçişi kolay iken kemik ve yağ dokusundan geçişi oldukça zordur. Bu ana prensip sayesinde biyoelektrik impedans analizi ile önceden belirlenmiş bazı formüller kullanılarak dokulardaki yağ miktarı ve yağsız vücut kitlesi hesaplanabilir (34).

Pratikte daha çok indirekt ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler antropometrik ölçümlere dayanır. Klinik pratikte en sık kullanılan Obezite tanı parametresi VKİ'dir. Toplumun yaş ve cinsiyetine göre yapılan değerlendirmede VKİ'nin 85. persantilin üzerinde olması fazla kilo, 95. persantilin üzerinde olması ise obezite olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca hastanın boy yaşına göre ağırlık yüzdesinin (ideal ağırlık yüzdesi), % 120'nin üzerinde olması obezite, %110-120 arasında olması fazla kilo, %140'ın üzerinde olması ise ciddi obezite olarak değerlendirilmektedir. VKİ standart sapma skoru da obezitenin tanımlanması için kullanılabilir (32).

Vücutta yağ oranı artışı dışında nerede yağ toplandığı da kardiyovasküler hastalık (KVH) riski açısından önem taşımaktadır. Adipoz doku abdominal boşlukta yer alan organları saran, omentumda ve mezenterde bulunan “visseral yağ dokusu” ile abdomen de dahil tüm vücutta deri altında bulunan “cilt altı (subkutan) yağ dokusu” olarak iki kısımda incelenmektedir. Kalça ve uyluk gibi vücudun daha aşağı kısımlarında cilt altı yağ dokusu bulunurken, Abdomende çoğunlukla visseral yağ dokusu bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle visseral yağ dokusunda artış (elma tipi yağlanma) ile giden obezite abdominal tip ya da santral tip obezite olarak adlandırılırken, subkutan yağ dokusu artışının ön planda olduğu (armut tipi yağlanma) obezite tipine jinekoid ya da periferik tip obezite ismi verilmektedir (35-36).

Abdominal tip obezitenin metabolik sendrom ve KVH riski ile olan ilişkisi iyi bilinmektedir (37-39). Subkutan yağ dokusu ile Visseral yağ dokusunun yapı ve fonksiyonları arasında farklılıklar vardır. Visseral yağ dokusu insüline ve dolayısı ile de insülinin anti-lipolitik etkisine daha az duyarlıdır, sonuçta lipolitik aktivite daha fazladır. Ayrıca visseral yağ dokusu subkutan yağ dokusuna göre daha aktiftir ve bir endokrin organ gibi davranır. Bir diğer önemi ise direkt olarak portal dolaşıma açılarak oluşan metabolitlerinin öncelikle karaciğere daha sonra da sistemik dolaşıma katılmasıdır (35-39). Visseral yağ dokusunda lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ asitlerinin periferik ve hepatik insülin direncine neden olduğu iyi bilinmektedir. Karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri endojen trigliserit (çok düşük dansiteli lipoprotein-VLDL) sentezini arttırarak karaciğerde yağlanmaya ve dislipidemiye neden olmaktadır.

Artan serbest yağ asitleri pankreatik insülin sekresyonunu da azaltmaktadır. Ayrıca kronik inflamasyon visseral yağ dokusu artışı ile de korelasyon göstermektedir. Visseral yağ dokusundan salınan interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler karaciğerde yağlanma, endotelial disfonksiyon ve insülin direnci gelişmesinde rol oynayarak KVH riskini arttırmaktadır.

Bel çevresi ölçümü abdominal obezitenin saptanmasında kullanılan en pratik yöntemdir. Artmış bel çevresinin KVH riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir, hatta bel çevresi metabolik sendrom tanısında bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bel çevresinin ateroskleroz ile olan ilişkisi geniş serili çalışmalarla ortaya konmuştur (40-41). Bel çevresi klinik pratikte kolay kullanılan bir parametre olmasına rağmen visseral yağ dokusu miktarı ile tam bir korelasyon göstermez ve indirekt bir yöntemdir.

Bilgisayarlı tomografi, dual enerji X ışını, absorpsiyometri, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi kullanılarak direkt olarak da visseral yağ dokusu ölçümü yapılabilir (42). Visseral yağ dokusunun Ultrasonografi ile ölçümünün doğruluk oranının yüksek olduğu yapılan karşılaştırmalı çalışmalar ile gösterilmiştir (43).

OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Vücutta obeziteden olumsuz etkilenmeyen bir sistem yok gibidir. Hem ruhsal hem de fiziksel önemli komplikasyonları vardır. Ayrıca obez hastalarda her iki cinsiyette de bazı malignitelerin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Sonuçta obezitenin ciddi komplikasyonları vardır ve bu komplikasyonların önlenmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve erken tanı yöntemlerinin ortaya konulması gerekmektedir. Obezitenin bazı önemli komplikasyonları Tablo 4'de özetlenmiştir (32).

Tablo 4. Obezitenin komplikasyonları (32)

Kardiyovasküler	Endokrinolojik
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Dislipidemi• Ateroskleroz, arteriyel sertlik, koroner kalp hastalığı• Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği	<ul style="list-style-type: none">• Hiperinsulinemi ve insulin direnci• Tip II diyabetes mellitus• Puberte prekoks
Gastrointestinal	Kas iskelet
<ul style="list-style-type: none">• Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı• Kolelitiyazis ve kolesistit• Pankreatit• Gastroözefagiyal reflü	<ul style="list-style-type: none">• Genu varum ve valgum• Blount hastalığı• Gut, Osteoartrit• Femur başı kayması, pes planus

Tablo 4. Obezitenin komplikasyonları (devamı) (32)

Renal	Nörolojik
<ul style="list-style-type: none">• Glomerulonefrit• Tubulopati	<ul style="list-style-type: none">• Psödötümör serebri
Pulmoner	Dermatolojik
<ul style="list-style-type: none">• Obstruktif uyku apnesi• Alveolar hipoventilasyon – Pickwick sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Akantozis nigrikans• Frajilis kutis inguinalis
Psikyatrik	
<ul style="list-style-type: none">• Depresyon• Anksiyete	

İNSÜLİN DİRENCİ METABOLİK SENDROM

İnsülin, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile hücrel büyümede rolü olan anabolizan bir hormondur. İnsülinin ilk moleküler sinyali tirozin kinaz reseptör aktivasyonu ve insülin reseptör substratlardaki tirozin rezidülerinin fosforilasyonudur. Bunu takip eden iki farklı sinyal ileti yolu bulunur. Fosfatidilinositol-3-kinaz - Akt yolu glucose transporter-4'ün hücre membranına transferini sağlayan proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Bu da glikozun hücre içine alınması ile sonuçlanır (44-45).

İnsülinin hedef dokularda glikoz metabolizması üzerine olan etkilerine duyarlılığın azalması “insülin direnci” olarak tanımlanmaktadır. Gebelik ve puberte gibi fizyolojik durumlarda insülin direnci ortaya çıkabilir. İnsülin direnci sıklıkla obezite ile ilişkilidir ancak obez olmayan çocuklarda da insülin direnci görülebilir (46-47).

Diyetteki karbonhidrat ve yağlar hiperinsülinizm, yağ asidi oksidasyonunda azalma ve hipertrigliseridemiye yol açar. İnsülinin artışı karaciğer ve adipoz dokuda serbest yağ asidi sentezini ve glikoz oksidasyonunu uyarır. Malonil CoA artışı ile yağ asitleri β oksidasyondan uzaklaşarak karaciğerde uzun zincirli yağ asidi ve trigliserid sentezine yönelirler. Malonil CoA aynı zamanda insulin reseptör substratı serin fosforilasyonunda bozulma ve bunun sonucunda glikozun hücre içine taşınmasında azalmaya yol açar. Glikoz oksidasyonunun azalması sonucu pankreas adacık hücrelerinde kaspazlar aktive olur ve apoptozisi başlatır. Zaman içinde bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 DM gelişir (48).

İR'nin belirlenmesinde altın standart yöntem hiperinsülinemik-öglisemik klemptir. Ancak invaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle pratikte kullanılmamaktadır. Bunun yerine oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanmaktadır. Açlık insülin düzeyinin $>15\mu\text{U/ml}$, OGTT'de tepe insülin düzeyinin $>150\mu\text{U/ml}$ veya 120.dakikada insülin düzeyinin $>75\mu\text{U/ml}$ olması insülin direnci olarak tanımlanır. Tanı için bazı matematiksel formüller de geliştirilmiştir. Bunlar; “Fasting insulin glucose ratio (FIGR)”, “Quantitative insulin

sensitivity check index (QUICKI)” ve “Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)’dir (Şekil 5) (49-51).

$$\text{FIGR} = \text{Açlık Glikoz 0. dakika (mg/dl)} / \text{Açlık İnsülin 0. dakika (}\mu\text{U/ml)}$$
$$\text{QUICKI} = 1 / \log [\text{Açlık İnsülin } \mu\text{U/ml}] + \log [\text{Açlık Glikozu}]$$
$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık İnsülin Düzeyi (mcU/ml)} \times \text{Açlık Glikozu (mg/dl)} / 405$$

Şekil 5. İnsulin direnci hesaplama yöntemleri (49-51)

HOMA-IR'nin güvenilirliği diğer yöntemlere göre daha yüksektir. HOMA-IR için Türk çocuklarında sınır değer 3.16 kabul edilmektedir, bu sınır değerın duyarlılığı %76, özgüllüğü %66'dır. . HOMA-IR değeri, prepubertal ve pubertal dönemlerde farklılık gösterebiliyor. Erkeklerde >2.67, kızlarda > 2.22, pubertal erkeklerde >5.22, kızlarda >3.82 ise İR pozitif olarak kabul ediliyor. FGIR için ise çocuklarda sınır değer 6 olarak alınmaktadır (47,50-52).

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glikoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. MS'nin temelinde obezite ve İR bulunmaktadır ve prevelansının özellikle obez çocuk ve adölesanlarda hızla artmaktadır. MS'li hastalarda endotel disfonksiyonu, hiperlipidemi, hiperkoagulabilite artışı ve subklinik inflamasyon; mikro ve makrovasküler hastalık gelişimine neden olmaktadır. MS, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Aynı zamanda MS'li hastalarda steatohepatit, hepatosteatoz, ve hatta siroz gelişmektedir (53).

MS prevelansı özellikle obez çocuk ve adölesanlarda hızla artmaktadır. Yapılan klinik gözlemler sonucunda çocuk ve adölesanlar için çeşitli MS kriterleri önerilmiştir ancak hiçbirisinin üzerinde sağlanmış bir uzlaşma yoktur. Aşağıdaki tablolarda çocuk ve

adölesanlarda Ulusal Diyabet Federasyonu (IDF) MS tanı kriterleri ve erişkinler için National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) MS tanı kriterleri belirtilmiştir (Tablo 5 ve 6) (54-55).

Tablo 5. Çocuk ve adölesanlarda IDF MS tanı kriterleri (54-55)

Abdominal obezite (bel çevresi ≥ 90p) ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı gereklidir.
6 yaş altı : IDF tanı kriterleri kullanılmaktadır.
6-10 yaş: Bel çevresi 90. P'nin üzerinde olması (MS tanı koydurmaz ancak, ailesinde MS Tip2 DM, KVH, HT, obezite öyküsü olanlar dikkatle takip edilmelidir.)
10-16 yaş: <ul style="list-style-type: none">• Bel çevresi ≥ 90 persentil• AKŞ ≥ 100 mg/dl ya da tip2 DM varlığı• Sistolik TA ≥ 130 ve /ve ya diyastolik TA ≥ 85 mm/Hg• TG ≥ 150 mg/dl• HDL-C < 40 mg /dl
16 yaş üzeri <ul style="list-style-type: none">• Bel çevresi ≥ 90 persentil• AKŞ ≥ 100 mg/dl ya da tip2 DM varlığı• Sistolik TA ≥ 130 ve /ve ya diyastolik TA ≥ 85 mm/Hg veya önceden bilinen hipertansiyon tanı ve tedavisi olması• TG ≥ 150 mg/dl *• HDL-C : Erkeklerde < 40 mg /dl Kızlarda < 50 mg /dl

Tablo 6. NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri(54-55)

NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Bel çevresinin erkeklerde >102 cm, bayanlarda >88 cm (obezite için VKİ > 95.p)<ul style="list-style-type: none">• TG > 150 mg/dl• HDL-C erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl• TA > 130/85 mm/Hg 5) Serum glikoz > 110 mg/dl (ya da bilinen diyabet, hiperinsülinemi) <p>* Beş kriterden en az üçünün bulunması gereklidir</p>

OBEZİTE VE DİSLİPİDEMİ

Obezite sırasında trigliserit, düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL), VLDL, düzeyleri artarken yüksek ağırlıklı lipoprotein (HDL) düzeyi azalmaktadır. İnsülin normalde lipoprotein lipazı aktive edip, hormona duyarlı lipazı inhibe ederek lipolizi inhibe eder ve adipoz dokuda lipogenezi artırır. İnsülin direnci varsa adipoz dokuda özellikle de visseral yağ dokusunda lipoliz artar, açığa çıkan serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserit sentezinde kullanılır. Sonuçta hipertrigliseridemi hem hepatik üretimin artması hem de lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması ile klirensinin azalması sonucu meydana gelmektedir. Kronik inflamasyon da dislipidemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Karaciğerde trigliserit miktarı artmış VLDL'den kolesterol esterlerinin HDL'ye transferi sonucu HDL'nin klirensi artmakta ve HDL düzeyi düşmektedir. Hem trigliserit düzeyinin artışı hem de HDL kolesterolün azalması KVH riskinde artış ile ilişkilidir. Ayrıca obez hastalarda aterojenik olduğu bilinen küçük yoğun LDL partiküllerinin ve apoprotein-B'nin düzeyi artmaktadır (32-56).

Obez hastalarda dislipidemi varlığı plazma açlık lipid profilinin belirlenmesi ile ortaya konabilir.

OBEZİTE VE HİPERTANSİYON

Obezitede KVH ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden birisi de hipertansiyondur. Obez çocuklarda normal ağırlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında sistolik hipertansiyon 3.3 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir. Vücut yağ oranı ve VKİ arttıkça kan basıncı da artmaktadır (57). Bogalusa Kalp Çalışma Grubu fazla ağırlıklı çocuklarda sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin sırası ile 2.5 ve 3.7 kat arttığını bildirmişlerdir (58). Dokuz yaşında iken obez veya fazla ağırlıklı olan çocukların, 25 yaşında iken erkeklerde %53, kadınlarda %32 oranında hipertansif veya prehipertansif olduğu görülmüştür, yani çocukluk çağı obezitesi erişkin dönemde artmış hipertansiyon riski ile ilişkilidir (59).

Obeziteye bağlı meydana gelen HT'nin fizyopatolojisinde farklı mekanizmalar etkilidir; vasküler değişiklikler, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, insülin direnci ve hiperinsülineminin etkileri ile hipoadiponektinemi bunlardan en önemlileridir. Sonuçta oluşan vazodilatasyonda azalma, vazokonstriksiyonda artış ile birlikte vücutta su ve tuz tutulumunda artış kan basıncı artışına neden olmaktadır (60).

Obez hastalarda HT açısından yakın takip yapılmalıdır ve kan basıncı mutlaka ölçülmelidir. Yaş, cinsiyet ve boy persentiline göre hazırlanmış olan cetvellerde, sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin 95.p ve üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (61). HT'nin tespiti için bazal kan basıncı ölçümü yeterli olmayabilir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (yaşam içi kan basıncı ölçümü) 24 saatlik kan basıncı profili hakkında bilgi verdiği için ,maskeli hipertansiyonun belirlenmesinde önemlidir. Maskeli hipertansiyon hastanede kan basıncının normal, evde yüksek olması (eskiden ters beyaz önlük hipertansiyonu denirdi) olarak tanımlanabilir. Ambulatuvar ölçümlerde limitlerin %25'inden fazla yüksek değerlerin olması yüklenme olarak tanımlanırken gece ortalama kan basıncının gündüz ortalamasından en az %10 düşme yapmamış olması anormaldir (non-dipper) (62). Tip

1 diyabetli ve renal hastalığı olan çocuklarda ambulatuvar kan basıncının önemi ortaya konmuştur, Gece düşmesi olmayan obez çocuklarda hipertansiyonun daha sık olduğu ve efor testi ile değerlendirilen kardiyovasküler performansın daha kötü olduğu gösterilmiştir (63-64).

OBEZİTE VE GLİKOZ METABOLİZMASI BOZUKLUĞU

Obeziteye sıklıkla eşlik eden İR sadece glikoz metabolizması bozukluğunun değil MS gelişmesinin de temel fizyopatolojik mekanizmasını oluşturmaktadır. İR, insülin duyarlı dokuların hücresel düzeyde glikoz kullanımı için gereken insüline azalmış metabolik cevabı veya glikoz metabolizması için gereken insülin ihtiyacının normalin üzerinde artması olarak tanımlanmaktadır (65-66). Obezitede VKİ artışına paralel olarak açlık insülin düzeylerinde artma ve periferik dokularda insülin duyarlı glikoz kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir. Visseral yağ dokusu artışı daha önce bahsedilen nedenlerle İR gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (67,68).

Obezite sırasında gelişen İR'den; yağ hücrelerinden salgılanan leptin, IL-6, TNF- α gibi mediyatörler suçlanmaktadır. Vücuttaki yağ dokusu miktarı arttıkça salınan inflamatuvar sitokinlerin miktarı da artmaktadır (69-71). Bu sitokinler kronik bir inflamasyona neden olmakta, insülin reseptör ve substratlarının fosforilasyonuna yol açarak insülinin hücresel etkinliğini azaltmaktadır. Örneğin TNF- α kas ve yağ dokusunda insülin bağımlı tirozin kinaz aktivitesini azaltmaktadır (72). Yağ dokusundan ve insülin duyarlılığını arttıran adiponektin obezlerde azalmıştır. Adiponektin düzeyinin azalması obezlerdeki insülin direnci ile ilişkilidir (73). Obezitede artmış visseral yağ dokusundan lipoliz ile salınan serbest yağ asitleri hem periferik hem de hepatik İR gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (70).

İR ve buna ikincil gelişen hiperinsülinemi dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı, vasküler disfonksiyon, HT ve polikistik over sendromu gibi birçok obezite komplikasyonunun gelişmesinde merkezde rol oynamaktadır (66).

Obezite sırasında meydana gelen glikoz metabolizması bozukluğu öglisemik İR ile sınırlı olabileceği gibi glikoz intoleransı, bozulmuş açlık kan şekeri ve diyabetes mellitusa

kadar değişen bir spektrumda da olabilir (Şekil 2.9). İR sırasında başlangıçta glikoz düzeyi etkilenmemekte, ilerleyen dönemlerde önce toklukta sonra da açlıkta glikoz intoleransı gelişmektedir. İnsülin direncinin devam etmesi durumunda Tip 2 DM gelişmekte, Tip 2 Diyabetin ilerleyen dönemlerinde pankreatik insülin sekresyonu bozulmakta ve insülinopeni gelişmektedir. Glikoz metabolizması obez çocuklarda ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (74).

Obez çocuklarda glikoz metabolizmasının ve İR'nin değerlendirilmesinde ilk basamak plazma glikoz ve insülin düzeylerinin ölçülmesidir. En az 10 saatlik açlık sonrası alınan plazma glikoz düzeyi <100 mg/dl normal, 100-125 mg/dl bozulmuş açlık glikozu, ≥126 mg/dl diyabetes mellitus olarak yorumlanmalıdır (52,74).

Toklukta glikoz metabolizmasını değerlendirmek için ise en uygun yöntem OGTT'dir. OGTT sırasında 120. dakika kan şekeri <140 mg/dl normal, 140-199 mg/dl glikoz intoleransı, ≥200 diyabetes mellitus olarak yorumlanmalıdır (52,74).

Pratikte insülin direncini değerlendirmek için sıklıkla HOMA-IR kullanılmaktadır (32,75). HOMA-IR değeri en az 10 saatlik açlık sonrası alınan örnek sonrası şu şekilde hesaplanmaktadır (Formül 1).

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

Formül 1. İnsulin direnci indeksi hesaplama formülü (52,74)

Genel olarak HOMA-IR değerinin 2.5'in üzerinde olması erişkinlerde İR olarak değerlendirilmekle birlikte çocuklarda kullanılacak eşik değerler için fikir birliği yoktur. Fizyolojik olarak puberte insüline direnç gelişmekte ve insülin düzeyi artmaktadır. Özellikle

Tanner evre 3’de insülin direnci pik yapmaktadır. Bu yüzden ergenlik döneminde insülin direnci hesaplanırken farklı eşik değerlerinin kullanılmasını önerilmektedir (51).

OBEZİTENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Adölesanlarda tedavi planlanırken mutlaka hastanın yaşı ve psikolojik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca yine bu yaş grubunda ebeveynler ve diğer aile bireyleri de tedavi planına dahil edilmelidir. Tedaviye erken başlamak ve ciddiyetle devam etmek başarıyı artırıcı önemli faktörlerdir.

Yaşam tarzı değişikliği tedavinin ilk ve en önemli basamağıdır. Haftalık yaklaşık 0,5 kg kilo kaybı hedeflenebilir. Gün içinde enerji harcamasını sağlayacak hareket, egzersiz veya spor programları ve kalori alımını azaltmaya yönelik uygun tıbbi beslenme tedavisi esastır. Televizyon, bilgisayar ve telefon ile uğraşı günlük 2 saati geçmemelidir (45,75).

Buna rağmen yeterli süre takiple hedeflenen kilo kaybı sağlanamadığında ilaç tedavisi düşünülebilir. Bu acıdan onayı olan tek ilaç “orlistat”tır. Ancak etkinliği yüksek değildir.

Çocuklarda sıklıkla kullanılan diğer ajan metformin, etkili bir oral anti-diyabetik ilaçtır. Hepatik glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonunu azaltır, insülin aracılı glikoz tüketimini artırır ve gastrointestinal glikoz emilimini azaltır. 10 yaşından büyük çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. Laktik asidoz, kusma, karın ağrısı gibi yan etkilere yol açabilir (75).

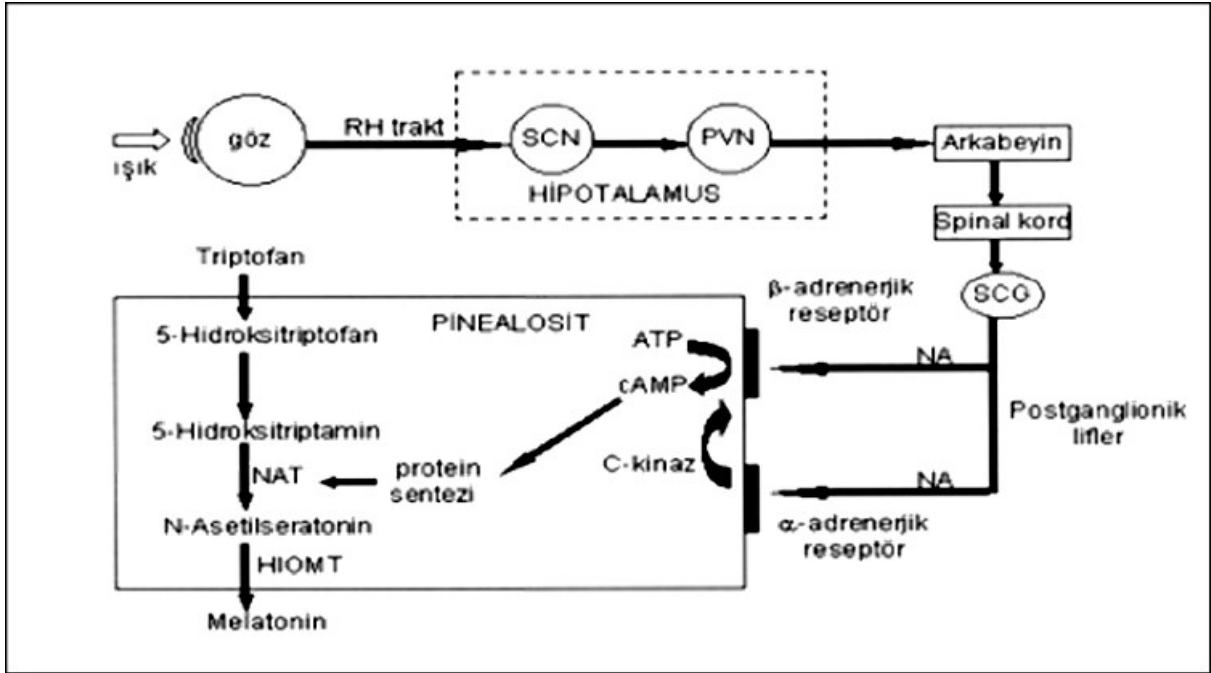
Son yıllarda ciddi obezitesi olan adolesanlarda yapılmış bariatrik cerrahi çalışmalarının sonuçları yetişkinlere benzer şekilde başarılı bulunmuştur. Ancak çalışmaların belli başlı kısıtlamaları vardır. En önemlileri, hasta ve merkez standardizasyon sorunları ile takip sürelerinin yeterince uzun olmamasıdır. Bu yüzden adolesan obezlerde cerrahi tedavi rutin öneri olamaz. Tecrubeli multidisipliner bir ekibin kararı ile seçilmiş vakalarda (yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisine rağmen kilo kaybı sağlanamayan ciddi obezitesi ve komorbid hastalığı olan adolesanlar) ve seçilmiş merkezlerde adolesan obezler için bariyatrik cerrahi uygulanabilir (76).

MELATONİN

Melatonin sentezi

Esas olarak amino asit triptofandan üretilen nörohormon melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), çoğunlukla gece boyunca epifiz bezinden salgılanır ve sirkadiyen ritim ve uyku döngülerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (77-79).

Melatonin sentezinde birinci basamak triptofanın pinealositler içine alınması ve orada pineal bir enzim olan N-asetiltransferaz tarafından N-asetil serotonine dönüştürülmesidir. N-asetil serotoninin melatonine dönüşümü diğer bir pineal enzim olan hidroksiindol-o-metiltransferaz aracılığı ile olur . Sentezin düzenlenmesi primer olarak geceye, diğer bir ifadeyle karanlığa bağlıdır. Sentezlenen melatonin pineal bezin endokrin hücreleri olan pinealositlerden hızla salgılanmaktadır. Salgılanma hızı 29 mg gün-1 dür (80). Sentezden sorumlu N-asetiltransferaz'ın aktivitesi dolayısıyla melatonin sentezi spesifik c-AMP-bağımlı transkripsiyon faktörleri ve fotoperiyodik şartlar tarafından düzenlenir. Retinadan başlayan hipotalamusta suprachiasmatic nukleus (SCN), nöronal impulslar, ve diğer hipotalamik yapılara Işık altında aktarılır. Uyarı SCN ve periventriküler nukleus (PVN) aracılığı ile superior servikal gangliyona geçer. İnsanda karanlığın başlaması ile postganglionik sempatik liflerden salıverilen noradrenalin esas olarak $\beta 1$ reseptörlere bağlanarak, depolardaki serotonin ve N-asetiltransferaz'ın intrasellüler salıverilmesine neden olur (Şekil 3). Pineal bez ve nöronlardaki biyokimyasal sinyallerin bu döngüsü insanda melatonin anabolizmasını hızlandırır ve aynı zamanda melatoninin gün içi ritme bağlı olarak sentez ve salıverilmesini oluşturur (81).

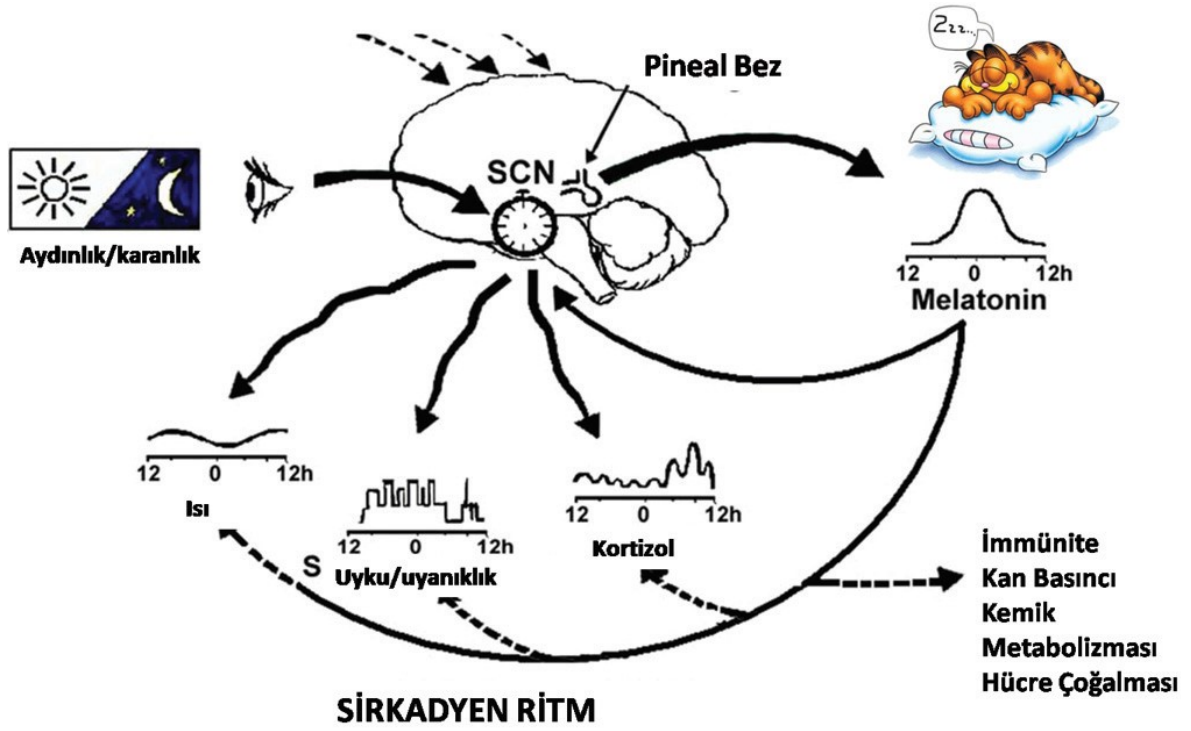


Şekil 3. Pineal bezde melatonin sentezinin kontrolü (81)

Melatoninin etkileri

Fotoperiyod ile ilgili bilgi melatonin tarafından vücudun fizyolojisine aktarılarak sirkadyen ritmin ve organizmanın fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Melatonin sekresyonunun aydınlık/karanlık siklusu ile ilişkisi bu hormonu endojen bir senkronizör olarak düşündürmektedir (82-83).

İnsanda pek çok fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal değişkenlerde olduğu gibi plazmadaki melatonin düzeyleri de 24 saatlik periyod içinde düzenli iniş çıkışlar gösterir. Bu sirkadiyen ritim hipotalamusda SCN'deki santral pacemakerlar tarafından kontrol edilir ve ritmin başlıca ayarlayıcısı dış ortamdaki aydınlık/karanlık siklusudur (Şekil 4). Gece ışığa maruz kalındığında pineal fonksiyonlar akut olarak baskılanır (84).



Şekil 4. Melatonin sirkadyen ritmi (84)

Melatoninin farklı dokularda farklı işlevler gösterebilen çok yönlü bir molekül olması reseptör çeşitliliği sayesinde olur. İşlev ve etkileri arasından şu ana kadar keşfedilmiş olanlardan ön plana çıkanları uyku düzenleyici, kronobiyolojik düzenleyici, immün destekleyici, antioksidan, anti-kanser, kan basıncı düzenleyici, üreme fonksiyonları düzenleyici şeklinde sıralayabiliriz (85).

Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatonin, antigonadotropik etkiler, endokrin ritmin düzenlenmesi, immün sistemin uyarılması, sinir sistemi üzerine koruyucu etkisi ve serbest radikal giderici gibi birçok fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır (86).

Günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü Melatonin olarak kabul edilmektedir. Melatonine gençlik aşısı da denir (87).

Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan maddelerin bu etkilerinin melatonin tarafından çok etkili bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Melatoninin diğer bir önemli özelliği de antioksidan olarak hücrelerin hemen her tarafına ve hücre çekirdeğine ulaşabilmesi yanında, beyin gibi diğer dokulara da geebilmesidir. Böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir (87).

Melatonin, bazı yönleriyle klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, β -karoten vs.) farklılık gösterir. Klasik antioksidanlar, etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürler. Yani bu maddeler sprdkleri oksidan maddelerden daha az zararlıdır. Ancak melatonin, oksidan maddelere etki ettikten sonra ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler yine antioksidan etkilidir. Bu özellik bir antioksidan ajan için çok değerlidir ve “suicidal veya terminal antioksidan” olarak nitelendirilir. Ayrıca melatonin kanser gibi kronik oksidatif stres oluşturan hastalıklarda, birçok seviyede etki ederek ortaya çıkan kısır döngüyü engeller (85)

Diğer antioksidanların aksine çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve uzun süre kullanımında (5 yıla kadar) bile toksik bir etkisinin olmaması Melatoninin bir başka avantajıdır.(87). Melatoninin hücre çekirdeğine girebilir ozellikle olması, onun DNA’yı oksidatif hasardan koruması bakımından diğer antioksidanlara göre çok daha üstün bir noktada tutar (87).

Melatoninin endojen senkronizr rolünde kortizol salgılanması ile ilişkisi de önemlidir. Adrenal bezde bulunan melatonin reseptörleri fizyolojik dozlarla uyarıldığında adrenokortikotrop hormon aracılı kortizol oluşumunu baskılar (88).

Melatonin ayrıca hem insülin sekresyonunu hem de glikoz homeostazını modüle ederek tip 2 DM gelişiminde rol oynar (78,80,89,90). Melatonin, adipoz dokudan retinadan, pankreastan (beta hücrelerinde ifade edilen, adacık hücrelerinde yukarı doğru düzenlenmiş), ve gastrointestinal sistemdeki enteroendokrin hücrelerden salgılanır (78,80,91). Gastrointestinal sistem, epifiz bezinden beslenmeden bağımsız fotoperiodik salgı ile

ilişkilendirilirken, gıda alımı melatoninin doku ve plazma konsantrasyonlarında artışa neden olur. Melatoninin gastrointestinal sistemden salınması, dolaşımdaki melatonin seviyelerinin negatif feedback etkisi ile düzenlenir (92).

Melatonin reseptörleri

Melatoninin çevresel, hormonal, yaş vb faktörlere bağlı olarak yaygınlığı değişmekle birlikte birçok dokuda reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Özellikle santral sinir sisteminde melatonin reseptörleri çok yaygındır. Ayrıca melatonin, reseptör çeşitliliği yönüyle birçok molekülden farklı bir özelliğe sahiptir: Buna göre, melatoninin hücre zarı, sitoplazması ve çekirdeğinde bulunan üç farklı reseptör tipi tanımlanmıştır ve bunların da alt tipleri vardır. Hücre zarında G protein aracılı etki gösteren yüksek afiniteli (melatonin 1) ve düşük afiniteli (melatonin 2) reseptörleri, sitoplazmada Ca-kalmodulin reseptörleri, çekirdeğinde ise retinoid Z ve O reseptörleri ayırt edilmiştir (85).

Melatonin düzeylerinin yaşa bağlı değişimi

Melatonin anneden fetusa ve süt yoluyla yenidoğana geçebilir ve dolayısıyla fetus ve yeni doğanda sirkadyen ritim bu yolla oluşur. Melatonin konsantrasyonu yaşa bağlı değişim gösterir. Yeni doğanda sekresyon çok düşüktür, doğumdan kısa bir süre sonra artarak 1-3 yaş arası pik yapar ve sonra tekrar düşer. Bundan sonra sekresyon puberte ve adölesan dönemde sirkadyen hale gelir. Melatoninin sentez ve salgılanma hızı yirmili yaşlardan sonra azalarak 60'lı yaşlarda en düşük seviyelere ulaşır (93).

Aşağıdaki farmakolojik ve nörokimyasal ajanlar, pineal fonksiyonları stimüle veya inhibe ederek melatoninin plazma düzeylerini değiştirirler (Tablo 7) (94).

Tablo 7. Melatonin sentezini etkileyen ajanlar (94)

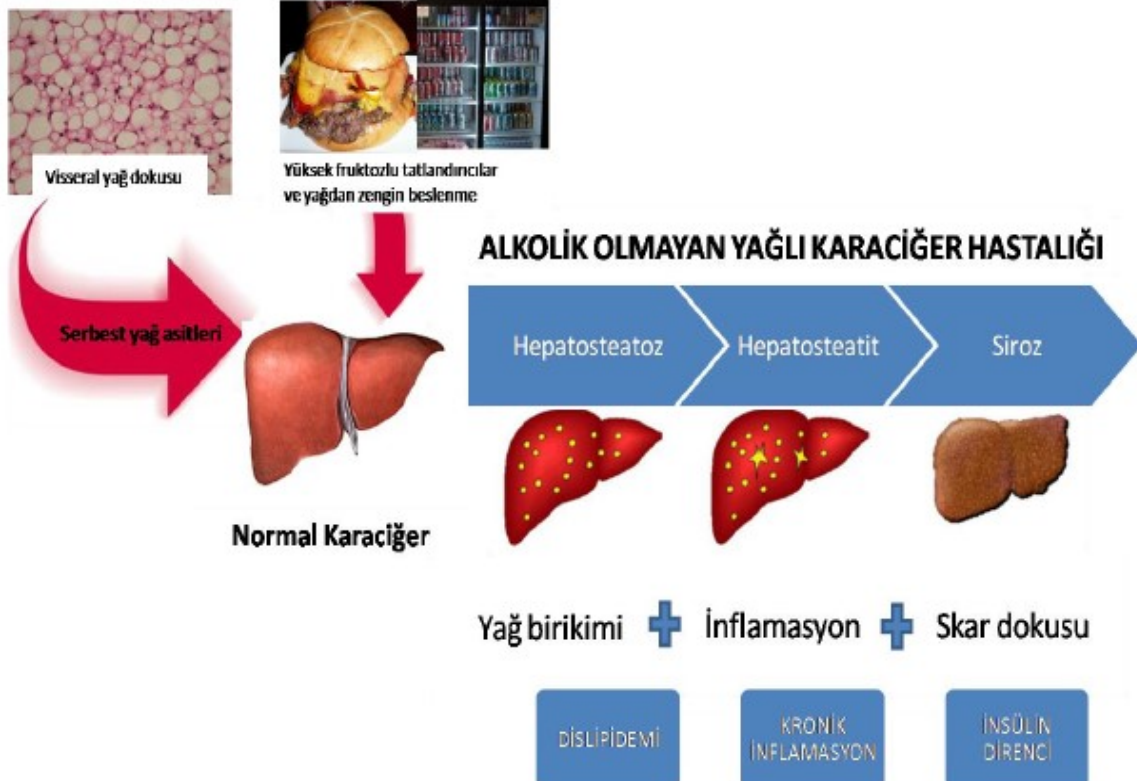
Artıranlar	Azaltanlar
<ul style="list-style-type: none">• NA reuptake inhibitörleri• Serotonin reuptake inhibitörleri• Nöroleptikler	<ul style="list-style-type: none">• B-adrenerjik antagonistler• Monoamin tüketen ajanlar• Triptofan eksikliği• Benzodiyazepinler• Non-steroid antienflamatuar ilaçlar

MELATONİN VE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASI İLİŞKİSİ

Çocuklarda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, alkol tüketimi olmaksızın hepatositlerde makroveziküler yağ depolanması ile karakterizedir. Histopatolojik olarak steatozdan, balon dejenerasyon, perisellüler fibrozis ve siroza kadar değişen bir spektrumda görülebilir. Çoğunlukla asemptomatiktir ancak hepatomegali ya da aminotransferaz yüksekliği gibi bulgularla da kendini gösterebilir (95-96). Tedavide metformin ve vitamin E kullanılır (97).

Patogenez ile ilgili çoğunlukla kabul gören “iki darbe” teorisidir. Oksidatif yollardaki bozukluğun Hepatositlerde yağ depolanmasının oluşturduğu temel üzerine eklenmesi sonucu hepatosellüler apoptozis ve fibrozis gerçekleşir (98). İnsülin direncine bağlı olarak karaciğerde biriken yağ asitlerini yıkmak için oksidatif yollar harekete geçer. Serbest oksijen radikalleri oksidatif yolun aşırı çalışması durumunda ortaya çıkar. Oluşan serbest oksijen

radikalleri ise karaciğer hücre hasarına yol açar (99). Adipokinlerin ortaya çıkardığı inflamasyon da hücre hasarına katkıda bulunur (100-103). Şematik olarak Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı oluşma şeması

Pinealektomize bir hayvan modelinde hepatik, adipoz ve iskelet kası dokularında glikoz intoleransı ve İR prediyabetik semptomları keşfedilmiştir (104-105). Prunet-Marcassus ve diğ. ayrıca, melatoninin diyetle indüklenen obezite modelinde vücut kütlesi artışını düzenleyebileceğini, glikoz homeostazını iyileştirebileceğini ve lipid metabolizmasının düzensizliğini önleyebileceğini göstermiştir (106).

Karaciğerde lipit metabolizmasının düzensizliği - özellikle hepatik de novo yağ asidi sentezi - alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının gelişmesine bağlanabilir . Asetil CoA

karboksilaz, yağ asidi biyosentezindeki hız sınırlayıcı adım olan malonil-CoA sentezini katalize ederken yağ asit sentaz, yağ asidi sentezindeki son adımı katalizler. Chen ve ark. hepatik yağ asit sentaz ve Asetil CoA karboksilaz mRNA seviyelerinin indüklenen regülasyonunun lipopolisakkaritin, melatonin verildikten sonra hamsterlerde önemli ölçüde azaldığını belirtmiştir (107).

Melatoninin karaciğer hasarı üzerinde olumlu etkilerinin olması ile ilgili bir çok çalışmalar yapılmıştır. Aşağıdaki tabloda farklı nedenlerden dolayı oluşturulmuş karaciğer hasarında melatoninin etkilerine dair yapılmış birkaç çalışmanın özeti verilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Karaciğer hasarında melatonin etkileri

	Grup	Uygulama şekli	Tedavi süresi	Tedavi dozu	Sonuç
Karaciğer rezeksiyonu	Hastalar	Nazogastrik sonda	Tek doz	50 mg/kg	Post-op düşük AST /ALT. YBÜ ve hastanede daha kısa yatış (108)
Eksperimental hipertroidi	Rat	İntraperitoneal	20 gün	6 mg/kg/gün	Kupffer hücre sayısı, İto hücre vakuolleri, hepatosit mikrovillüslerinde artış (109)
Yüksek kolesterolü diyet	Fare	Oral	4 ay	10mg/l içtikleri su ile	Plazma TG, kolesterol, hepatik tokoferol, askorbik asit değerlerinde düşüş ve histopatolojik olarak lezyonların küçülmesi (110-111)
Yoğun egzersiz	Rat	İntraperitoneal	10 gün	10 mg/kg/gün	Karaciğer ve böbrek fonksiyon değerlerinde düşme (112)

MELATONİN VE TİP 2 DİYABETUS MELLİTUS İLİŞKİSİ

DM ile ortaya çıkan yüksek kan şekeri proteinlerin glikozilasyonu ve glikoz oksidasyonu ile serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumuna yol açarak oksidatif stresin gelişimine neden olur. Diyabetik komplikasyonların temel nedeni olarak kabul edilen oksidatif stres ve diyabetle birlikte gözlenen böbrek yetmezliği, körlük, kardiovasküler hastalıklar ve kanseri içeren ciddi sağlık problemlerinin patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Diyabetik deney hayvanlarında ortaya çıkan oksidatif stresin glikoz otooksidasyonu, lipid peroksidasyonu, protein glikasyonu ve antioksidan enzimlerdeki azalmış aktivite sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (113-115). Anormal olarak yüksek seviyedeki SOR ve antioksidan savunma mekanizmasındaki azalma hücrel organellerin hasarı, lipid peroksidasyonunda artış ve insülin direncinin gelişimi ile sonuçlanmaktadır (116-117).

Melatonin primer olarak pineal bezden salgılanan bir hormondur. Melatoninin oldukça güçlü antioksidant ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda melatoninin pankreas, böbrek, karaciğer, nöral ve korneal dokularda hasarı azaltarak diyabetin komplikasyonlarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (118). Diyabetik hasta ve diyabetik sıçanların serumlarında melatonin düzeylerinin ilginç olarak düşük olduğu saptanmıştır (119). Diyabette endojen antioksidan koruma sisteminde bozukluklar nedeniyle diyabetin tedavisinde eksojen antioksidanların uygulanması üzerine odaklanılmaktadır. Melatoninin streptozotosin ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda bozulmuş antioksidan sistemi normale döndürebildiği bulunmuştur (120-122).

Kemirgenlerde yapılan diğer grup çalışmaları, melatoninin, genel olarak glikoz homeostazı üzerinde olumlu rol oynadığını gösteriyor. Pinealektomize hayvanlarda melatoninin yokluğu, GLUT4 gen ekspresyonunda ve protein içeriğinde, glikoz intoleransında ,periferal ve merkezi insülin direncinde bir azalmaya yol açmaktadır (123-124). Streptozotosin ile indüklenen tip 2 DM'li sıçanlarda, melatonin ve insülin ile kombine tedavisi, daha iyi glisemik kontrolü sağlamış ve tek başına insülin veya melatonin tedavisine

kıyasla beyaz adipoz dokuda insülin duyarlılığını arttırmıştır (125-126). Tip 2 DM 'li birçok hayvan modelinde azalmış melatonin sentezi bildirilmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen insüline dirençli fare modelinde melatonin uygulanmasından sonra glikoz metabolizmasının iyileşmesi bildirilmiştir(127).

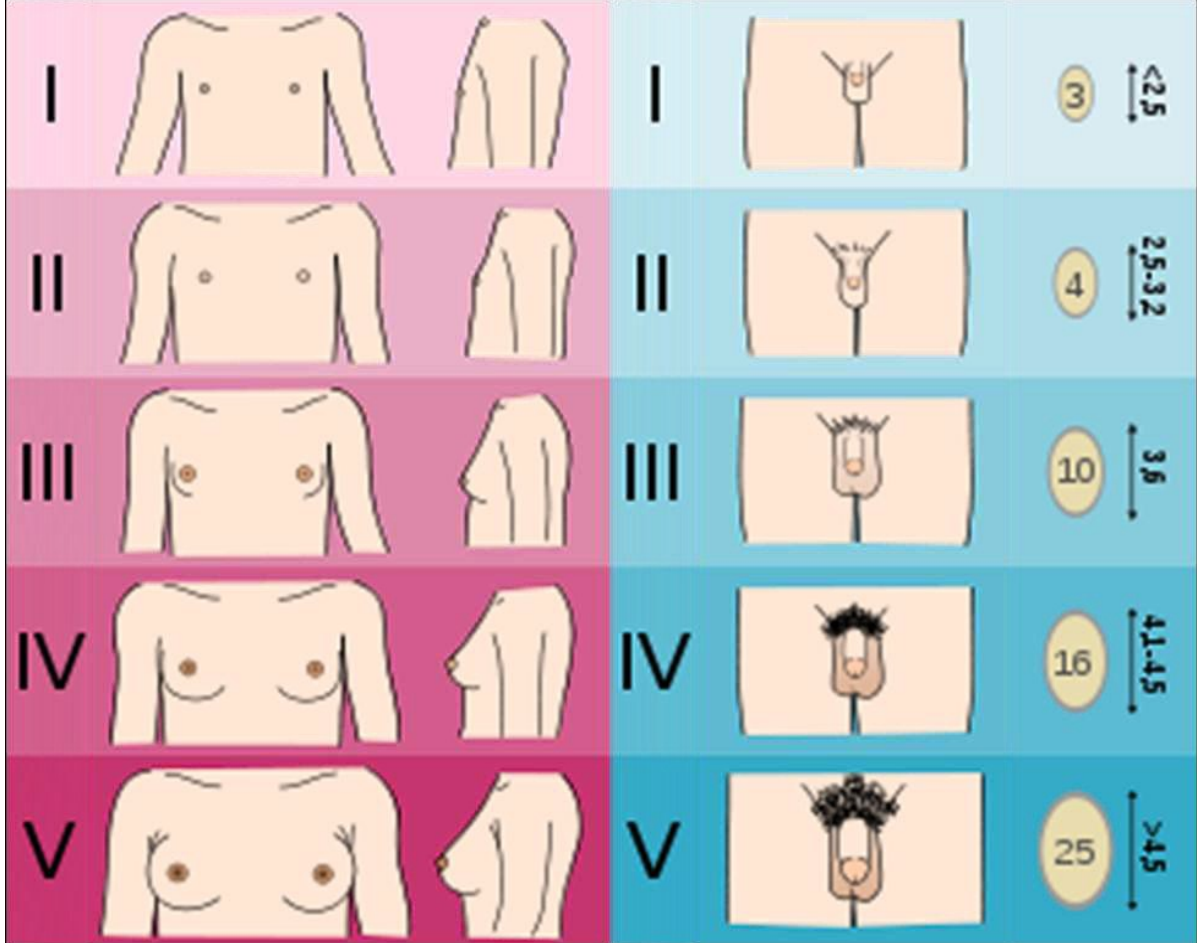
İnsanlarda nokturnal melatonin düzeylerinin Tip 2 DM'li hastalarda kontrollere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (126,128). Bazı küçük ölçekli kontrollü klinik çalışma sonuçlarına göre, melatonin tedavisinin akut döneminde, hem yaşlı, hem de sağlıklı postmenopozal kadınlarda (52 ± 6 yaş) ve daha genç sağlıklı kadınlarda (52 ± 6 yaş), sabah ve akşam glikoz toleransını kötüleştirdiğini gözlenmiştir (129). Aksine, 5 aylık bir süre zarfında tekrarlanan uygulamanın sonucu ise pozitif yönde olmuştur. HbA1c seviyeleri azalmış, bu da glisemik kontrolün iyileştirilmiş olduğunu gösteriyor (130). Kötü kontrollü Tip 2 DM hastalarında melatonin ve çinko asetatın metformin ile birlikte uygulanması, metformin'in etkinliğini artırmıştır (131). Benzer şekilde, HOMA-IR değeri, 1 ay boyunca melatonin ile tedavi edilen alkolsüz steatohepatozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUPLARI

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilen, 10-18 yaş arası, puberte evresi Tanner evre II-V olan, obezite tanısı alan 60 hasta ve yaş ve cins olarak benzer 30 obez olmayan sağlıklı adolesan olmak üzere toplam 90 çocuk bu çalışmaya dahil edildi. Obeziteye neden olabilecek herhangi bir kronik hastalığı (kardiyovasküler, gastrointestinal, solunumsal v.s), ilaç kullanım öyküsü olan (steroid, antipsikotik, v.s), endokrin patolojisi (Cushing sendromu, hipotiroidizm v.s) saptanan ve sendromik kaynaklı (Prader Willi, Laurence–Moon Biedle sendromu v.s) obezite düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu olarak, polikliniğimize değişik semptomlarla başvuran (örnek: kilo alamama, boy kısalığı, iştahsızlık, saç dökülmesi, ailede tiroid hastalığı, ailede diyabet gibi) ancak muayene, antropometrik değerlendirme ve biyokimya tetkiklerinde ailenin işaret ettiği semptomları açıklayacak veya problem olacak bir bulgu saptanmayan (örnek: boyu ve kilosu normal persentillerde) sağlıklı olgular alındı. Olguların hiçbiri obezite için diyet, egzersiz programı ya da ilaç tedavisi almamıştı. Hasta ve kontrol grubunun pubertal evrelemede Tanner skorlaması kullanıldı, evre II ve üzeri pubertal olarak kabul edildi (Şekil 7) (44).



Şekil 7. Tanner Evreleme Sistemi (44)

Çalışmaya başlamadan önce, tüm çocukların ebeveynlerinden ve adölesan döneminde olanların kendisinden, aydınlatılmış onamları alındı.

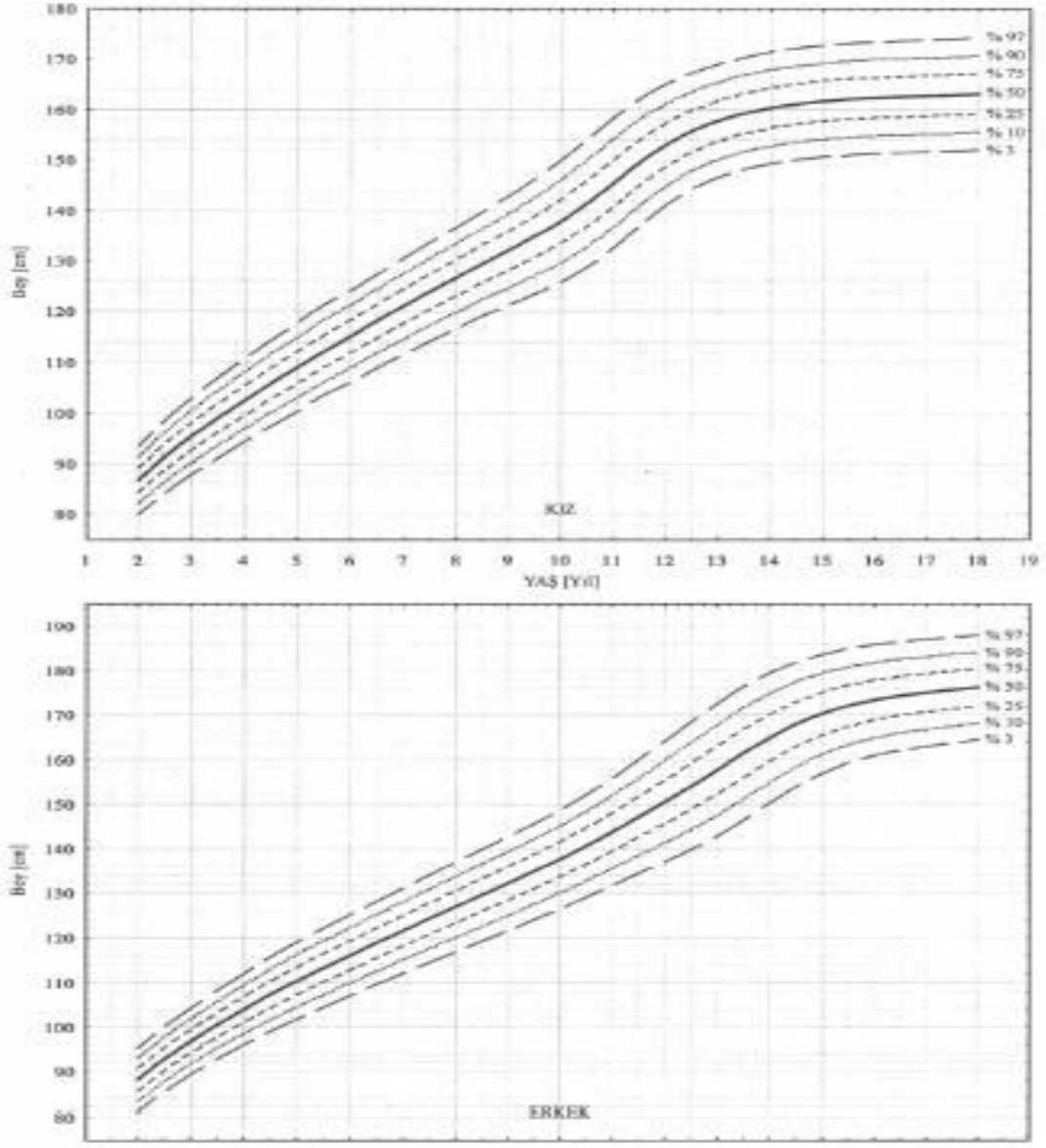
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE KAN BASINCI DENETİMİ

Tüm olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun standart yöntemler ile boy ve ağırlıkları ölçülerek, ağırlık

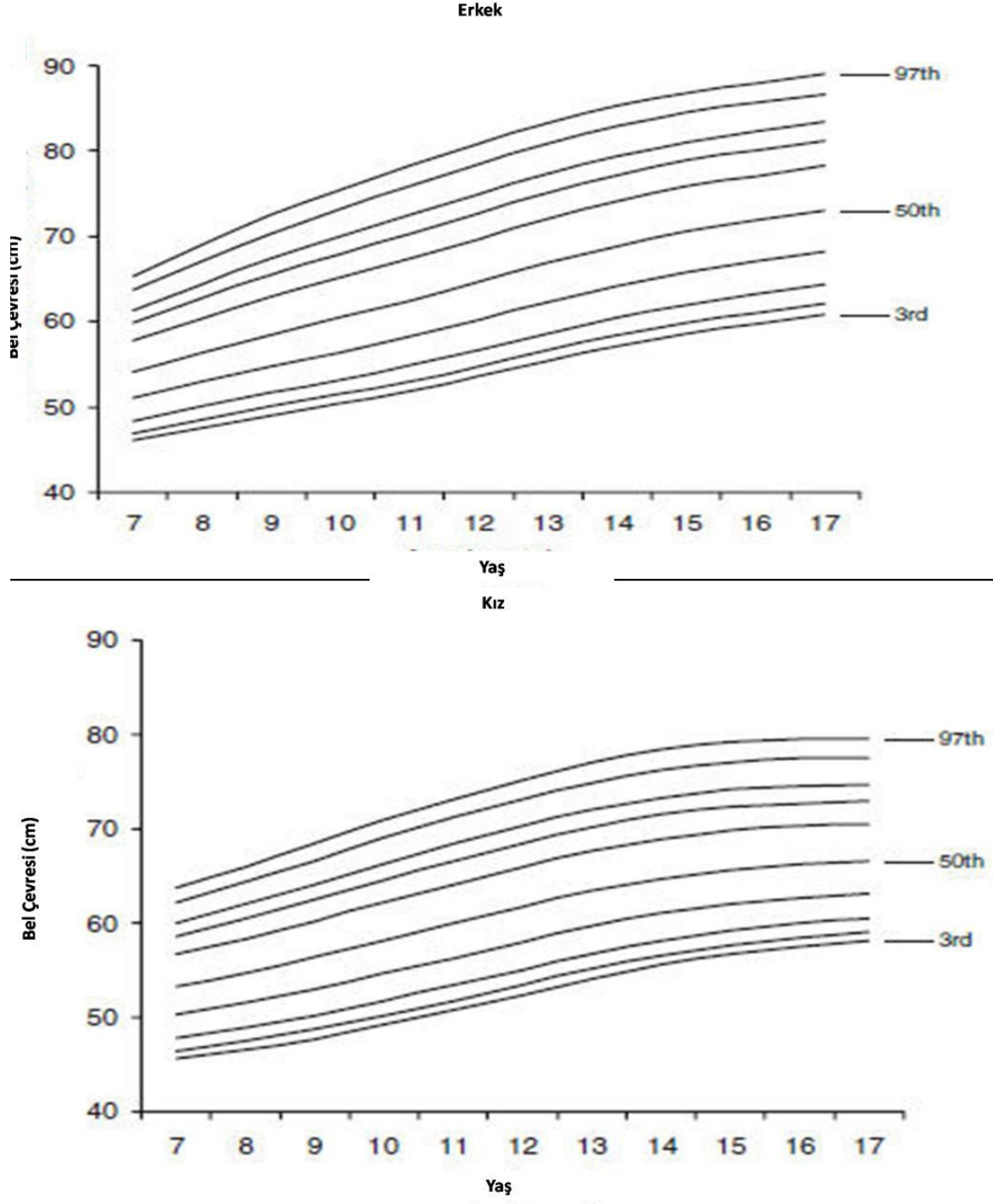
(kg)/boy²(cm) formülü ile VKİ hesaplandı. VKİ, cinsiyet ve yaşa göre ülkemiz için hazırlanan percentil kartları kullanılarak değerlendirildi. Ülkemiz normal eğrileri kullanılarak yapılan değerlendirmede 95 percentil ve üzerindeki değerler obezite olarak kabul edildi (Şekil 8) (132). İdeal ağırlık yüzdesi %120-140 arasında olan obezler hafif obez, %140'ın üzerinde olanlar ise ağır obez olarak gruplandı. Ağırlık ölçümü sabah aç karnına, ayakkabılar çıkartıldıktan ve sadece iç çamaşırları varken, boş mesane ile yapıldı. Boy ölçümü manüel olarak stadiometer ile yapıldı. Boy percentilinin belirlenmesi için Türk çocuklar için olan büyüme eğrileri kullanıldı (Şekil 8) (133). Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapıldı.

Bel çevresi ölçümü standart elastik olmayan bir mezura ile yapıldı. Kostaların en alt noktası ile krista iliakanın en üst noktası belirlenerek bu iki noktanın arasındaki mesafenin tam ortasından ekspiriyum sonunda ölçüm yapıldı. Kalça çevresi ölçümü en geniş gluteal çaptan yapıldı. İki ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Bel çevresi/kalça çevresi oranı hesaplandı. Bel çevresi ölçümleri Türk çocukları standartlarına göre yorumlandı (Şekil 9).

Tansiyon arteriyel (TA) değerleri ölçüldü. Obez olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri oturur durumda, 10 dakika dinlenme sonrası sağ koldan uygun manşonlu manometre kullanılarak yapıldı. Kan basıncı değeri cinsiyet, yaş ve boya göre belirlenen 95.p ve üzerinde ise hipertansif kabul edildi (134).



Şekil 8. Türk Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Boy Persantil Eğrileri (133)



Şekil 9. Türk Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Bel Çevresi Persantil Eğrileri (56)

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Bir gecelik açlığı takiben hastalardan ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinden poliklinik muayenelerde rutin olarak bakılan glikoz, insülin, total kolesterol (TK), TG, LDL-C, HDL-C, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri çalışıldı. HOMA-IR değeri, açlık insülin düzeyi (mcU/ml) x açlık glikozu (mg/dl) / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR değeri, pubertal erkeklerde >5.22, kızlarda >3.82 ise IR pozitif kabul edildi (52). Biyokimya laboratuvarında HDL-C, LDL-C, TG, total kolesterol Roche Modular cihazı ile enzimatik kalorimetrik yöntemle; AST, ALT Roche Modüler cihazıyla Ultraviyole yöntemle ölçüldü. TK, TG, HDL-C, LDL-C düzeyleri yaşa ve cinse göre hazırlanmış referans değerleri ile kıyaslandı. TK ve/veya TG ve/veya LDL-C düzeyi $\geq 95.p$ ve/veya HDL-C $\leq 5.p$ olması dislipidemi olarak değerlendirildi (55).

Ayrıca alınan venöz kan örneklerinin serumları ayrıldı, serum melatonin düzeyi için alınan kanlar, analiz edilinceye kadar -80°C 'de saklandı. Serum melatonin seviyeleri biyokimya laboratuvarımızda Human Melatonin ELISA kiti Catalog NO: CSB-E08132h ile çalışıldı. Tüm hastalara aynı kişi tarafından abdomen ultrasonografi (USG) yapılarak hepatosteatoz varlığı ve derecesi belirlendi.

METABOLİK SENDROMUN TANIMLANMASI

Metabolik sendromun tanısı IDF kriterleri kullanılarak yapıldı. Buna göre bel çevresi ölçümü Türk toplum normallerin 90 persantilin üzerinde olan olgularda ek olarak HT, hipertrigliseridemi (trigliserit >150 mg/dl), HDL-C düşüklüğü (10-16 yaş arasında <40 mg/dl, 16 yaşın üzerinde erkeklerde <40 mg/dl, kızlarda <50 mg/dl) veya glikoz metabolizma bozukluğu bulgularından ikisi varsa metabolik sendrom tanısı konuldu (Bkn. Tablo 6) (135).

KARACİĞERDE YAĞLANMASININ BELİRLENMESİ

Karaciğer ultrasonografisi de aynı cihazının 5 MHz'lik konveks probu kullanılarak yapıldı. Yağlanma için öncelikle tüm karaciğer parankimi tarandı. Karaciğer parankim ekosu subjektif olarak değerlendirildi. Karaciğerde yağlanması sırasında karaciğer parankim ekosunun artması beklenir. Eğer bu eko artışı sadece periferik karaciğer parankimindeki periportal ekojenitelerin kaybına yol açıyorsa 1. derece, santral periportal alana da uzanıyor ise 2. derece, santral alanın tamamına ulaşmış ve de posterior diyafragmanın değerlendirilmesini engelliyor ise 3. derece yağlanma ile uyumlu olarak değerlendirildi (136).

ETİK KURUL VE PROJE ONAYI

Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı (28.03.2019 tarihli 20 no'lu karar) alındı. Çalışma araştırmacılar tarafından desteklendi. Çocukların ailelerine çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında sözel ve yazılı olarak bilgi verildi, aydınlatılmış onam formu imzalatılarak izin alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 17.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin logaritması alındı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden fark bağımsız iki gurup için Student t test ile değerlendirildi. Ortanca değerlerde ise bağımsız iki grup için Mann Whitney U testi uygulandı. Sürekli değişkenler arasında korelasyon varlığı normal dağılıma uygun verilerde Pearson ve normal dağılıma uymayan verilerde Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada ideal ağırlık yüzdesine göre 60 obez adölesan değerlendirildi. Antropometrik ve metabolik değerlerin karşılaştırılması için 30 sağlıklı adölesan çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun %69'unu kadın, %31'ni erkek hastalar teşkil ediyordu. Kontrol grubunda erkek ve kadın oranı eşitti (%15 kadın, %15 erkek). Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamda farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubunun deskriptif değerleri tablo 9'da verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında melatonin, yaş, bel/kalça oranı, TK, LDL-C, AST değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun diğer parametreleri (VA, VA-SDS, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, sistolik TA, diyastolik TA, glükoz, insulin, HOMA-IR, TG, HDL-C, ALT,) istatistiksel anlamda farklılık gösterdi ($p<0,01$).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubun deskriptif değerleri

Değişkenler	Hasta grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Melatonin	103,96±112,90	81,11±63,36	>0,05
Yaş	13,83±2,09	13,6±2,10	>0,05
Cinsiyet			
Erkek	19 (%31)	15 (%50)	>0,05
Kadın	41 (%69)	15 (%50)	
VA (kg)	84,58±17,47	47,51±14,01	<0,01
VA-SDS	3,14±0,99	0,13±0,97	<0,01
Boy (cm)	161,85±10,47	151,06±14,44	<0,01
Boy-SDS	0,71±1,07	-0,18±1,12	<0,01
VKİ (kg/m²)	32,20±4,72	20,13±2,71	<0,01
VKİ-SDS	2,73±0,63	0,25±0,62	<0,01
Bel/kalça	0,84±0,07	0,86±0,03	>0,05
Sistolik TA	121,65±12,44	11,70±4,93	<0,01
Diastolik TA	83,23±10,58	73,57±2,95	<0,01
Glüköz	103,25±40,05	90,43±5,88	<0,01
İnsulin	31,00±17,05	8,05±2,02	<0,01
HOMA-IR	8,3±0,95	1,76±0,07	<0,01
TK	148,57±25,10	139,17±19,54	>0,05
TG	109,63±61,00	76,00±30,91	<0,01
HDL-C	52,20±42,44	53,02±12,69	<0,01
LDL-C	80,43±21,23	75,40±20,69	>0,05
AST	18,19±5,58	20,50±7,83	>0,05
ALT	18,53±8,12	15,00±8,14	<0,01

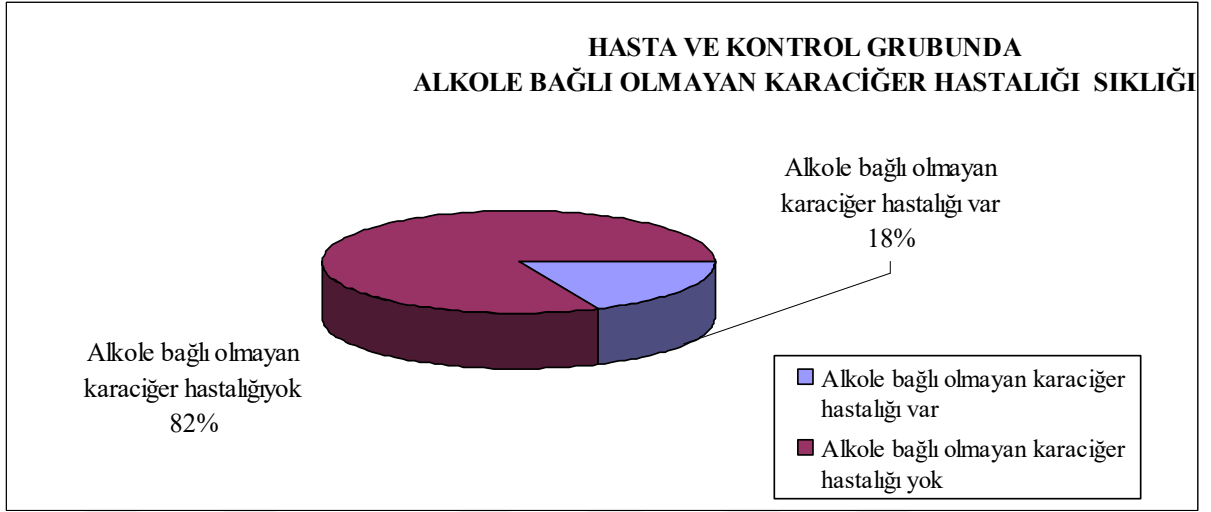
Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri Tablo 10 'da verilmiştir.

Hasta grubunda VA, VA-SDS, boy, boy-SDS, VKİ ve VKİ-SDS kontrol grubuna göre beklendiği gibi yüksekti ($p<0,01$). Yaş ve cins hasta ve kontrol grubunda benzerdi ($p>0,05$).

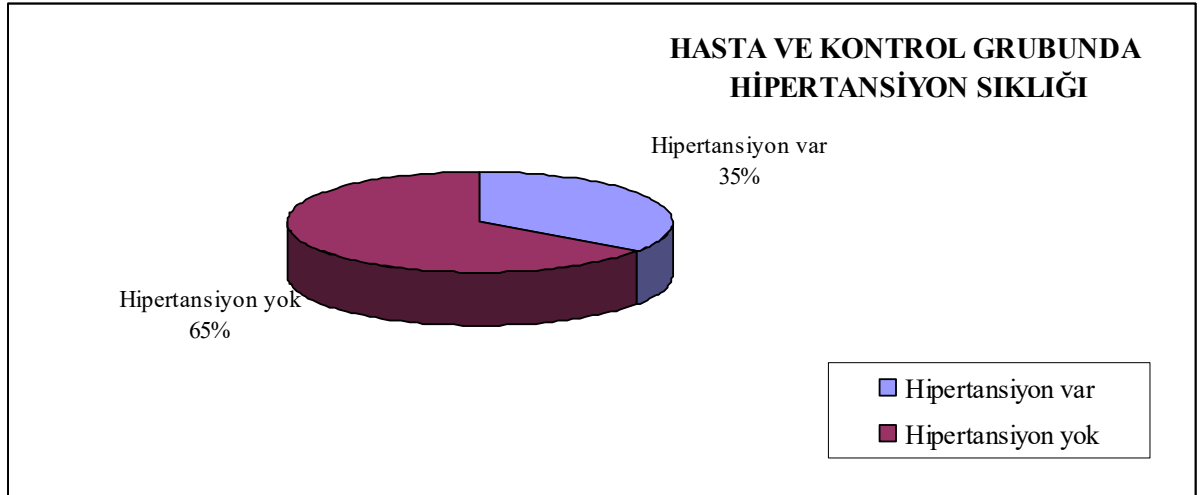
Tablo 10. Olguların yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri

Değişkenler	Hasta grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Yaş	13,83±2,09	13,6±2,10	>0,05
Cinsiyet			
Erkek	19 (%31)	15 (%50)	>0,05
Kadın	41 (%69)	15 (%50)	
VA (kg)	84,58±17,47	47,51±14,01	<0,01
VA-SDS	3,14±0,99	0,13±0,97	<0,01
Boy (cm)	161,85±10,47	151,06±14,44	<0,01
Boy-SDS	0,71±1,07	-0,18±1,12	<0,01
VKİ (kg/m ²)	32,20±4,72	20,13±2,71	<0,01
VKİ-SDS	2,73±0,63	0,25±0,62	<0,01

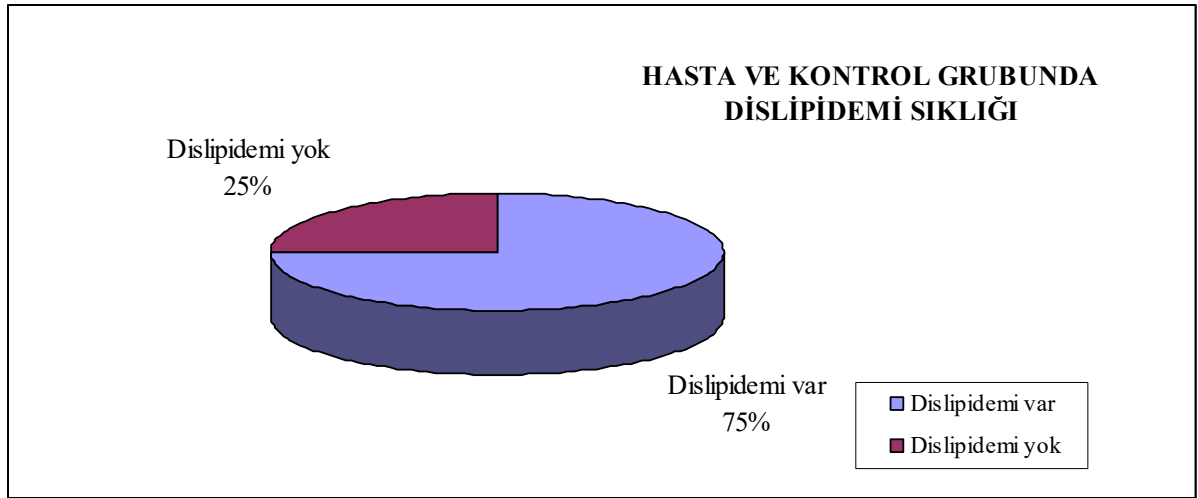
Kontrol grubunda hipertansiyon, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, dislipidemi, glukoz metabolizma bozukluğu, İR saptanmaz iken çalışma grubunun %35'inde (n=21) HT, %18'inde (n=11) alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, %75'inde (n=45) dislipidemi, %42'inde (n=25) MS ,%38''ünde (n=23) glukoz metabolizma bozukluğu tespit edildi. HOMA-IR'ye göre %97 (n=58) oranında İR görüldü.



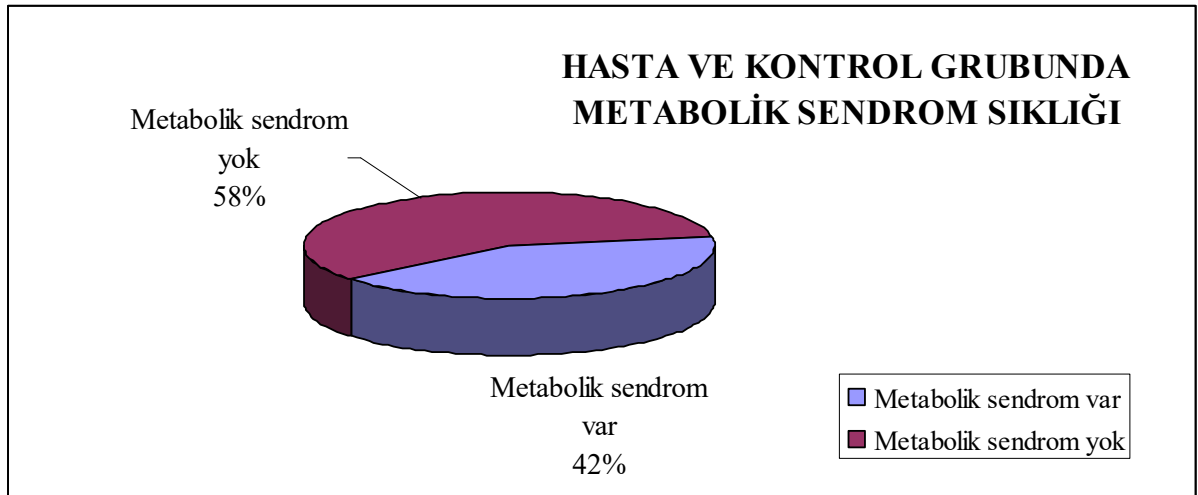
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı sıklığı



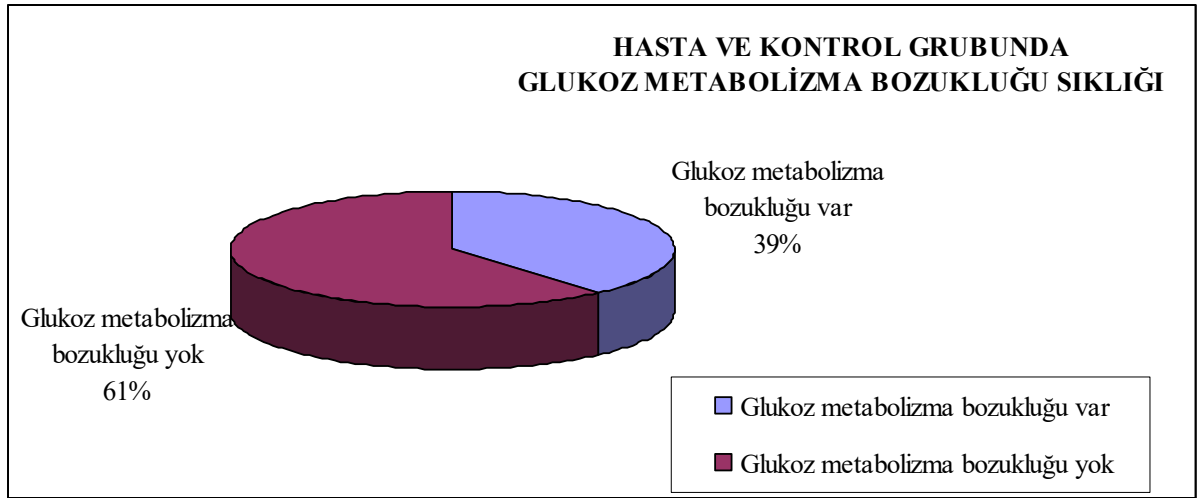
Şekil 11 . Hasta ve kontrol grubunda HT sıklığı



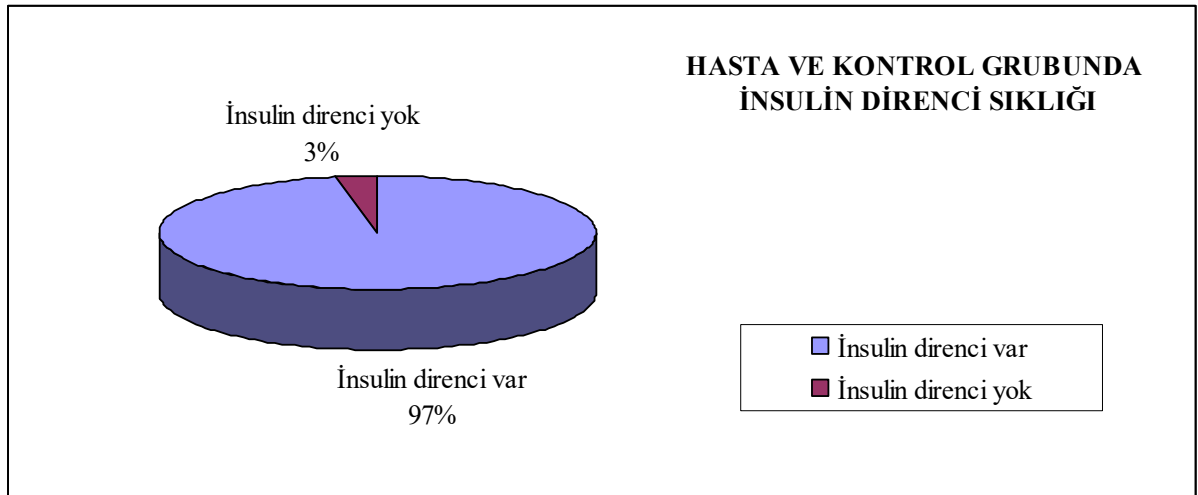
Şekil 12 . Hasta ve kontrol grubunda dislipidemi sıklığı



Şekil 13 . Hasta ve kontrol grubunda MS sıklığı



Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunda glukoz metabolizma bozukluğu sıklığı



Şekil 15 . Hasta ve kontrol grubunda İR sıklığı

Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunan değerler tablo 11’te verilmiştir.

Hasta grubunda VA, VA-SDS, VKİ, VKİ-SDS, boy, boy-SDS, diyastolik TA, sistolik TA, TG, HDL-C, ALT, HOMA-IR, insulin, glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, HDL-C anlamlı derecede düşüktü ($p<0,01$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenler.

Değişkenler	Hasta grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
VA (kg)	84,5± 2,25	47,5±2,5	<0,01
VA-SDS	3,1±0,12	0,13±0,17	<0,01
Boy (cm)	161,8±1,35	151,06±2,6	<0,01
Boy-SDS	0,71±0,13	-0,18±0,2	<0,01
VKİ (kg/m²)	32,2±0,61	20,1±0,49	<0,01
VKİ-SDS	2,7±0,8	0,25±0,11	<0,01
Glukoz	103±5,1	90,43±1,07	<0,01
İnsulin	31±2,2	8,05±0,36	<0,01
HOMA-IR	8,3±0,95	1,76±0,07	<0,01
ALT	18,53±8,12	15,00±8,14	<0,01
TG	109,63±61,00	76,00±30,91	<0,01
HDL-C	52,20±42,44	53,02±12,69	<0,01
Sistolik TA	121,65±12,44	11,70±4,93	<0,01
Diyastolik TA	83,23±10,58	73,57±2,95	<0,01

Hasta grubu alkole bağı olmayan karaciğer hastalığı varlığına göre iki alt gruba ayrıldığında alkole bağı olmayan karaciğer hastalığı olanlarda melatonin, insulin, VKİ, VKİ SDS, VA, ALT, TG değerlerinin yüksek ve HDL değerinin düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Boy, boy SDS, VA SDS, sistolik TA, diyastolik TA, glukoz, LDL-C, AST, TK değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunda alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı varlığına göre değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Alkole bağı olmayan karaciğer hastalığı saptananlar (n=11)	Alkole bağı olmayan karaciğer hastalığı saptanmayanlar (n=49)	p değeri
VA (kg)	96,80±16,02	81,84±16,72	<0,01
VA-SDS	3,33±0,77	3,09±1,03	>0,05
Boy (cm)	167,31±12,75	160,62±9,62	>0,05
Boy-SDS	0,84±1,14	0,68±1,06	>0,05
VKİ (kg/m ²)	35,3±4,53	31,05±4,52	<0,05
VKİ-SDS	2,90±0,52	2,69±0,65	<0,05
Sistolik TA	122,73±14,20	121,41±12,16	>0,05
Diyastolik TA	84,64±1,91	82,92±10,59	>0,05
ALT	25,27±10,5	17,02±6,7	<0,05
AST	20,91±5,51	17,58±5,50	>0,05
TK	154,91±26,53	147,14±24,83	>0,05
HDL-C	40,45±5,9	54,8±46,5	<0,01
TG	168,09±84,89	96,51±45,9	<0,01
LDL-C	81,00±27,19	80,30±20,00	>0,05
İnsulin	38,81±15,91	29,26±16,96	<0,05
Glukoz	96,91±17,82	104,67±43,53	>0,05
Melatonin	82,1±70,31	65,99±62,1	<0,05

Hasta grubu HT varlığına göre iki alt gruba ayrıldığında VKİ, VKİ-SDS, sistolik TA, insulin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0,01$). Melatonin, HDL-C, LDL-C, TK, AST, ALT değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. HT olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Hipertansiyon saptananlar (n=21)	Hipertansiyon saptanmayanlar (n=39)	p değeri
VA (kg)	89,96±13,96	81,68±18,61	<0,05
VA-SDS	3,66±0,86	2,86±0,94	<0,01
Boy (cm)	163,57±7,77	160,92±11,66	>0,05
Boy-SDS	0,85±1,20	0,63±1,00	>0,05
VKI-SDS	3,0±0,54	2,57±0,6	<0,05
VKİ (kg/m ²)	35,34±4,53	31,50±4,52	<0,05
Sistolik TA	122,73±14,20	121,41±12,14	<0,01
Diastolik TA	86,71±11,76	81,36±9,53	>0,05
Glukoz	116,05±64,71	96,36±12,16	>0,05
İnsulin	38,72±15,91	29,26±16,96	<0,05
HDL-C	60,52±30,15	47,72±11,69	>0,05
LDL-C	77,43±22,58	82,04±20,58	>0,05
TG	126,1±78,14	100,72±48,29	>0,05
TK	145,76±22,67	150,08±26,48	>0,05
AST	17,52±4,37	18,54±6,16	>0,05
ALT	18,57±7,78	18,54±6,16	>0,05
Melatonin	126,41±109,38	91,87±114,0	>0,05

Hasta HOMA-IR değerlerine bakılarak İR varlığına göre alt gruplara ayrıldığında melatonin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubu İR alt grubunda değerlendirildiğinde VAS-DS, VKİ-SDS, TG değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. İR varlığı HOMA-IR değerlerine göre belirlendiğinde İR olanların glukoz, HDL-C, LDL-C, TK, AST, ALT, sistolik TA, diastolik TA değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. İR olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	İnsulin direnci saptananlar (n=58)	İnsulin direnci saptanmayanlar (n=2)	p değeri
VA (kg)	86,26±18,68	79,08±11,57	>0,05
VA-SDS	3,27±1,03	2,70±0,67	<0,05
Boy (cm)	161,70±10,51	162,34±10,51	>0,05
Boy-SDS	0,68±1,13	0,79±0,88	>0,05
VKİ (kg/m ²)	32,90±4,98	29,92±2,88	>0,05
VKİ-SDS	2,87±0,62	2,39±0,58	<0,05
Glukoz	106,54±45,14	92,43±7,47	>0,05
HDL-C	52,46±48,23	51,36±11,11	>0,05
LDL-C	80,65±22,10	79,69±18,82	>0,05
TG	119,63±64,49	76,80±31,32	<0,05
TK	148,59±25,06	148,59±25,06	>0,05
AST	18,12±5,71	18,41±5,11	>0,05
ALT	18,87±8,44	17,43±7,16	>0,05
Sistolik TA	122,71±13,23	118,14±8,88	>0,05
Diastolik TA	83,91±11,17	81,00±8,33	>0,05
Melatonin	117,53±123,33	59,35±49,01	>0,05

Hasta grubu dislipidemi varlığına göre alt gruplara ayrıldığında melatonin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Kıyaslanan diğer değerlerden insulin, HDL-C, TG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0,01$). Diğer değerler (VA, VAS-DSD, VKİ, VKİ-SDS, boy, boy-SDS, glukoz, TG, LDL-C, TK, AST, ALT, sistolik TA, diastolik TA, insulin) arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Dislipidemi olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Dislipidemi saptananlar (n=45)	Dislipidemi saptanmayanlar (n=15)	p değeri
VA (kg)	86,17±19,33	79,80±8,9	>0,05
VA-SDS	3,17±1,08	3,05±0,67	>0,05
Boy (cm)	161,98±9,81	161,46±9,8	>0,05
Boy-SDS	0,68±1,04	0,78±0,68	>0,05
VKİ (kg/m ²)	32,72±5,10	30,63±2,94	>0,05
VKİ-SDS	2,77±0,65	30,63±2,94	>0,05
Glukoz	99,04±18,77	115,87±73,67	>0,05
İnsulin	33,72±11,39	22,84±11,39	<0,05
HDL-C	43,89±10,54	77,13±79,75	<0,1
LDL-C	82,02±23,41	75,64±11,54	>0,05
TG	120,89±65,4	75,88±24,05	<0,01
TK	150,00±27,26	144,27±1,17	>0,05
AST	18,1±5,31	18,19±6,52	>0,05
ALT	19,04±8,61	17,00±6,47	>0,05
Sistolik TA	121,16±13,05	123,13±10,56	>0,05
Diastolik TA	83,56±9,88	82,27±12,08	>0,05
Melatonin	107,87±121,53	92,20±84,28	>0,05

Ayrıca hasta grubu MS varlığına göre alt gruplara ayrıldığında melatonin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). VA, VAS-DS, VKİ, VKİ-SDS, insulin, HDL-C, TG, sistolik TA, diastolik TA değerleri bu alt grupta istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$). Diğer değerler (boy, boy-SDS, insulin, AST, ALT, TK) anlamlı değildi ($p>0,05$) (tablo 16)

Tablo 16. MS olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	MS saptananlar (n=58)	MS saptanmayanlar (n=2)	p değeri
VA (kg)	91,42±14,09	79,82±18,26	<0,01
VA-SDS	3,57±0,82	2,83±0,99	<0,01
Boy (cm)	164,25±8,15	160,14±11,67	>0,05
Boy-SDS	0,83±1,07	0,62±1,07	>0,05
VKİ (kg/m ²)	33,68±3,73	31,14±5,11	<0,01
VKİ-SDS	3,00±0,52	2,54±0,64	<0,01
Glukoz	115,60±59,56	9443±9,35	>0,05
İnsulin	38,59±17,65	25,58±14,56	<0,01
HDL-C	43,36±10,30	58,51±54,34	<0,01
LDL-C	75,56±21,60	83,90±20,56	>0,05
TG	136,61±73,23	90,55±33,57	<0,05
TK	144,60±21,04	151,40±27,34	>0,05
AST	17,88±5,36	18,41±5,80	>0,05
ALT	20,08±8,91	17,43±7,44	>0,05
Sistolik TA	128,92±11,52	116,46±10,40	<0,01
Diastolik TA	87,44±8,85	80,23±10,81	<0,05
Melatonin	137,79±126,16	79,79±97,17	>0,05

Hasta glukoz metabolizma bozukluğu varlığına göre alt gruplara ayrıldığında melatonin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Kıyaslanan diğer değerlerden insulin, glukoz değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p<0,01$). Diğer değerler (TK, AST, ALT, sistolik TA, diastolik TA, insulin) arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Glukoz metabolizma bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	GMB saptananlar (n=58)	GMB saptanmayanlar (n=2)	p değeri
VA (kg)	87,01±15,79	83,07±18,48	>0,05
VA-SDS	3,29±1,02	3,05±1,02	>0,05
Boy (cm)	163,54±8,37	160,80±11,57	>0,05
Boy-SDS	0,88±0,95	0,60±1,14	>0,05
VKİ (kg/m ²)	32,41±4,51	32,08±4,91	>0,05
VKİ-SDS	2,79±0,66	2,70±0,62	>0,05
Glukoz	123,48±15,17	90,68±5,17	<0,01
İnsulin	39,34±21,01	25,81±2,68	<0,01
HDL-C	49,04±16,60	54,16±53,1	>0,05
LDL-C	77,52±21,27	82,23±21,27	>0,05
TG	101,95±44,34	114,41±69,55	>0,05
TK	146,91±24,10	149,59±25,98	>0,05
AST	16,28±5,57	17,21±5,57	>0,05
ALT	19,68±8,02	16,70±8,12	>0,05
Sistolik TA	123,74±12,58	120,35±12,35	>0,05
Diastolik TA	84,78±10,95	82,27±10,39	>0,05
Melatonin	89,99±110,76	112,64±114,85	>0,05

TARTIŞMA

Bu çalışmada obez adölesanlarda melatonin düzeyinin bakılması ve serum melatonin düzeyi ile VKİ, İR, dislipidemi, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, HT, glikoz metabolizma bozukluğu, MS arasındaki korelasyonun belirlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunda HT, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, dislipidemi, glikoz metabolizma bozukluğu, MS, İR saptanmaz iken çalışma grubunun % 35'inde HT, %18'inde alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, %75'inde dislipidemi, %42'sinde MS, %38'inde glikoz metabolizma bozukluğu tespit edilmiştir. HOMA-IR'ye göre %97 oranında İR görülmüştür. Reinehr ve arkadaşları 229 obez çocukta HT sıklığını %38, TG yüksekliğini %25, HDL-C düşüklüğünü ise %5 oranında saptamışlardır (141).137 Atabek ve arkadaşları ise 169 obez çocukta glikoz tolerans bozukluğu oranını %10, dislipidemi ve HT oranlarını ise sırası ile %47.3, %21.8 olarak bildirmiştir (138). Ağırbaşlı ve arkadaşları ise obez ve fazla kilolu çocuklarda dislipidemi ve HT sıklığını sırası ile %29.2 ve %15.7 olarak saptamışlardır (139). Hem bizim çalışmamız hem de daha önce yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde obez adölesanların HT, dislipidemi ve hiperinsülinemi yönünden ayrıntılı incelenmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda IDF kriterlerini kullanarak yaptığımız değerlendirmede olguların %41,7'nde MS saptadık. MS prevelansı tanıda kullanılan kriterlere göre değişebilmektedir. Önceleri çeşitli kuruluşlar tarafından erişkinler için tanımlanan kriterler çocuklara göre modifiye edilerek kullanılmakta ise de son yıllarda IDF'nin 10 yaş üzeri çocuk ve adölesanlarda tanımladığı tanı kriterlerinin kullanımı giderek artmıştır (135,140-141). Ülkemizde obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığını araştıran çok sayıda çalışma vardır. Çizmecioglu ve arkadaşları obez çocuklarda MS prevelansını DSÖ kriterleri ile %38.8 olarak bildirmişlerdir(142). Ağırbaşlı ve arkadaşlarının çalışmalarında 10-17 yaş arasındaki 1385 çocukta, MS sıklığı %2.2 iken, bunların arasında aşırı kilolu ve obez olanlarda ise bu oran %21'e kadar yükselmiştir(139). Yakın zamanda Sangun ve arkadaşları 7-18 yaş arasındaki 614 obez çocukta MS sıklığını DSÖ kriterleri ile %39, IDF kriterleri ile de %33 olarak bildirmişlerdir(143).

Bu konuda normal popülasyondaki çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma Cook ve ark. Amerika'da yaptıkları çalışmada MS sıklığı %4 (kızlarda % 2.1, erkeklerde %6.1) bulunmuştur. Aynı araştırmada obez adölesanlarda MS sıklığı % 28.7, fazla kilolularda ise % 6.8 bulunmuştur (144). Meksika kökenli obez adölesanlarda yapılan bir çalışmada MS sıklığı %30 bulunmuştur (145). Duncan ve ark. yaptıkları çalışmada (12-19 yaşında, 991 adölesan) MS sıklığını %6.4'e (erkeklerde %9.1, kızlarda %3.7) yükselmiş olarak tespit etmişlerdir. Obezlerdeki MS sıklığı %32.1, fazla tartılılarda %7.1, normal tartılılarda da < % 1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre şu anda Amerika'da 2 milyondan fazla adölesanın MS'li olduğu tahmin edilmektedir (146). Weiss ve ark.'nın obezite derecesi ile MS sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarında, orta derecede obez adölesanlarda %38.7, şiddetli obezlerde %49.7 oranında MS saptanmıştır(147).

Çalışmamızda hasta grubu MS'e göre alt gruba sınıflandırıldığında MS'i olan hasta sayısı toplam 25 olarak tespit edilmiştir. 18 hastada HDL düşüklüğü, 7 hastada hipertrigliseridemi, 12 hastada sistolik ve 9 hastada diyastolik HT görülmüştür. Binay ve arkadaşlarının 92 obez adölesanla yaptığı çalışmada MS görülme oranı %32 olarak

bildirilmiştir. Bu çalışmada dislipidemisi olan 27 MS'li hastanın 12'sinde hipertrigliseridemi, ikisinde HDL düşüklüğü, dokuzunda hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü saptanmıştır. 12 hastada sistolik, 10 hastada diyastolik HT görülmüştür(148). Görüldüğü gibi bizim çalışmamızda da hasta grubunda görülen MS sıklığı yapılan çalışmalar ile uyum gösterir şekilde bulunmuştur. Adölesanlar özellikle de ciddi obezitesi olanlar MS varlığı açısından dikkatle taranmalıdır.

Çalışmamızda dislipidemi oranı % 75 olarak bulunmuştur. Bu kadar yüksek oranın görülme sebebi olguların çoğunlukla morbid obez olması ile doğru orantılıdır. Çalışmamızda bu alt grupta hasta verileri karşılaştırıldığında insülin, TG değerleri anlamlı yüksek, HDL değerleri anlamlı düşük bulunmuştur. Kuzaytepe ve ark yaptıkları çalışmada dislipidemi oranını %38,1 olarak saptamış ve dislipidemisi olan olgularda yaş, VKİ, sistolik TA, diyastolik TA, bel ve kalça çevreleri, insülin, LDL-C, TG, ALT ve HOMA-IR skorunu daha yüksek, bel/kalça oranı ve HDL-C değerini ise daha düşük bulmuşlardır (149). Yücel ve arkadaşlarının 122 pediatrik yaş grubu olgudan ibaret olan çalışmasında dislipidemi oranı %36,1 olarak saptanmıştır. Dislipidemi varlığına göre yapılan karşılaştırmada, dislipidemisi olanlarda boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA IR, TK, TG, LDL-C, VLDL-C değerleri anlamlı yüksek, HDL-C değerini ise anlamlı düşük bulunmuştur (150). Wattigney ve ark, obezite ile TK, TG, VLDL-C, LDL-C düzeyleri arasında pozitif; HDL-C ile negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (151).

Obez çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı çok sıklıkla görülmektedir. Tanıda altın standart biyopsi olmakla birlikte invaziv olduğu için çoğu çalışmada USG bulgulara dayanılarak tanı konulmaktadır (153). Bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanması tanısını USG olarak koyulmuştur ve obez olguların %18'inde yağlanma saptanmıştır. Literatürde obez çocuklarda karaciğer yağlanması sıklığı değişken olup %20-66 arasında değişebilmektedir (152-153).

Çalışmamızda obez ve normal kilolu kişilere ait melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Literatürde komorbiditesi olmayan obez çocuk ve adölesanlarda

melatonin düzeyini ölçen ve obezlerde melatonin düzeyi ile yukarıdaki parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran başka herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Yalnız erişkin obezlerde serum melatonin düzeyini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur (154,155,158).

Bizim çalışmamıza benzer olarak Mehmetoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 33 erişkin obez ve kontrol grubunda 1 gecelik açlığı takiben sabah alınan serum melatonin düzeyinde hasta ve kontrol grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (154).

Kor ve ark. yaptığı bir çalışmada tip1 DM'li adölesan obez olmayan normal kilolu hastalarda bir gece açlığını takiben rutin poliklinik kontrollerinde melatonin çalışılmıştır. Bu çalışmada, diyabetik grupta melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüklüğü tespit edilmiştir. Hastalarda tip 1 DM dışında metabolik bir problem görülmemiştir. Bu çalışmada diyabetik grupta düşük melatonin düzeyinin insülin tedavisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Melatonin-insülin antagonizması ile ilgili yapılan birçok çalışma vardır. Melatonin, G-protein-bağlı melatonin reseptörü izoformları aracılığı ile insülin sekresyonunu etkilediği düşünülmüştür (156,157).

Tütüncü ve ark. tarafından yapılan erişkin grup bir çalışmada tip 2 diyabetik obez hastalarda melatonin düzeylerini belirlenmesi ve otonom sinir sistemi ile melatonin dinamiği arasındaki ilişkiyi test etmek amaçlanmıştır. Otonom nöropatili hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla hem gece hem gündüz melatonin düzeylerinde azalma saptanmıştır. Otonom nörotpatisi olmayan tip 2 diyabetli obez hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında melatonin düzeyinde anlamlı fark tesbit edilmemiştir (158).

Çalışmamızda obez hasta grubu MS, İR, HT, glikoz metabolizma bozukluğu, dislipidemi gibi metabolik parametreler ile melatonin değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, bu gruplar arasında melatonin değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda obez olguların %18'inde alkolik olmayan karaciğer yağlanması saptanmıştır. Alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan ve olmayan obez hastalarda

melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında, karaciğerde yağlanma olanlarda melatonin düzeyleri yağlanma olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Çalışmamızda alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan grupta İR mevcuttu. İR ile yüksek melatonin düzeyi arasında ilişki olduğuna dair yapılan az sayıda çalışma mevcut (159,160). Fakat çalışmamızda İR saptanan hasta alt grubunda melatonin kıyaslandığında melatonin düzeyi anlamlı bulunmadı. Yapılan araştırmalara baktığımızda alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan hasta gruplarında melatonin düzeyleri karşılaştırılmamıştır.

Literatürde İR, tip 2 diyabet ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların eşlik ettiği hastalarda melatonin düzeylerinin karşılaştırıldığı erişkin dönemde yapılan çalışmalar bulunmaktadır (159,160). Mantele S. ve arkadaşlarının 2012 yılında erişkin erkek obezlerde yaptığı çalışmada, obez diyabetli grup, obez diyabetli olmayan grup ve sağlıklı grup olmak üzere üç ayrı grupta melatonin düzeyleri değerlendirilmiştir. Obez diyabetli olmayan hastalarda bakılan nokturnal melatonin düzeyi, diyabetli obez ve sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek tesbit edilmiştir. Diyabet olmayan obezlerde nokturnal melatonin düzeyinin artış mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan da obezlerde sempatik aktivitenin artması neticesinde pineal gland innervasyonu bozulması sonucunda melatonin artışı olabileceği öne sürülmüştür (159). Malazonia ve ark. erişkin obez kadınlarla yaptığı çalışmada hasta grubunda 10 saatlik açlığı takiben sabah poliklinik şartlarında bakılan melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Melatonin düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre %17 daha yüksek bulunmuştur (130.6 ± 124.1 ve 107.5 ± 103.9 ng / ml). Olguların %61,3'de İR, %60'da dislipidemi olduğu bildirilmiştir. Obeziteye eşlik eden İR, dislipidemi, diyabet gibi bulguların olması durumunda serum melatonin düzeyinin artışının sebebi olarak, melatoninin serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkisi ve vazodilatasyonu indüklemek gibi koruyucu etkisinin olması öne sürülmüştür (160). Mevcut bulguları doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde erişkin obezlerde yapılan melatonin tedavisi ile ilişkili insanlarda ve ratlarda yapılan çalışmalar mevcut olup, yapılan çalışmalarda obezite ve obeziteye bağlı ortaya çıkan metabolik bozukluklar üzerinde anlamlı derecede olumlu sonuçlar olduğu tespit edilmiştir

(88-91). Prunet-Marcasus ve ark. melatonin verilen ratlarda diyetle indüklenen obezitenin önemli oranda azaldığını göstermişlerdir. Buna sebep olarak, melatoninin sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucunda lipolizin artırması gösterilmiştir. 3 hafta süren 30 mg/kg melatonin tedavisi sonrasında plazma glikoz düzeyinde %13'lük, insulin düzeyinde %28'lik azalma görülmüştür. Melatoninin insulin sensitivitesini artırarak plazma insulin ve glikoz düzeyini azalttığı öne sürülmüştür (161).

Uzun süreli pinealektominin kilo alımına sebep olduğu ve dışardan melatonin verilmesinin VA'nı ve vücut yağını azalttığı gösterilmiştir(162-165). Melatoninin antiobezite ve kilo azaltıcı etkisi ile ilgili çok mekanizma ileri sürülmüştür. Kilo azaltıcı etkisinin enerji alımındaki azalmadan ziyade enerji kullanımındaki artışa sebep olan nokturnal lökomotor aktivitede ve vücut ısısında artma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (162,166). Melatonin insülinin sentez, sekresyon, reseptör aktivasyonu ve intrasellüler sinyal yolağı üzerinde etkilidir(162,167,168). Pinealektomize hayvanlarda GLUT4'ün ekspresyonunun azaldığı ve melatonin replasmanı ile durumun düzeldiği görülmüştür (169). Ayrıca, melatoninin lipoliz, yağ asidi transportu ve adiposit farklılaşmasının inhibisyonu gibi enerji metabolizması ile ilişkili pek çok noktada etkili olduğu da kaydedilmiştir(162,167). Bu yolaklar aynı zamanda IR'de de etkili yolaklardır. Pinealektominin glukoz intoleransı ve yağ hücrelerinin insüline cevabında azalmaya yol açtığı ve melatonin yokluğunun ise gece insulin rezistansını ve glukoneogenezisi artırdığı gösterilmiştir(167,169,170). Sonuç olarak dışardan melatonin verilmesinin vücut kitlesi veya abdominal visseral yağda önemli oranda azalmaya sebep olduğu ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çocuklarda melatonin tedavisi ile ilgili çalışma mevcut değildir.

Sonuç olarak, çalışmamızda obez hasta grubu ile normal kilolu sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında serum melatonin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Çocuklarda obez hastalarda yapılan melatonin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Erişkin dönemde yapılan obezite ve melatonin ilişkisinin belirlenmesine yönelik az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda obezite ve melatonin ilişkisini açıklamak için bazı mekanizmalar ne sürülmüştür. Ancak hasta gruplarının sayısının az olması bu sonuçların güvenilirliğini yetersiz kılmaktadır. Bu nedenle obezite ve melatonin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ve metabolik parametreler ile korelasyonunun değerlendirilmesi için hem çocukluk döneminde hem erişkin dönemde daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

1. Hasta grubunun %69'nu kadın, %31'ni erkek hastalar teşkil ediyordu.
2. Kontrol grubunda erkek ve kadın oranı eşitti (%15 kadın, %15 erkek).
3. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamda farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).
4. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösteren bulgular bunlardı: VA, VA-SDS, Boy, Boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, Glikoz, İnsulin, HOMA-IR, ALT, TG, HDL-C, Sistolik TA, Diyastolik TA
5. Kontrol grubunda HT, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, dislipidemi, glikoz metabolizma bozukluğu, MS, İR saptanmaz iken çalışma grubunun %35'inde HT, %18'inde alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, %75'inde dislipidemi, %42'inde MS, %38'inde glikoz metabolizma bozukluğu, %97 oranında İR tespit edilmiştir.
6. Hasta grubu MS'e göre alt gruba sınıflandırıldığında MS'i olan hasta sayısı toplam 25(%41) olarak tespit edilmiştir. 18 hastada HDL-C düşüklüğü, 7 hastada hipertrigliseridemi, 12 hastada sistolik ve 9 hastada diyastolik HT görülmüştür.
7. Çalışmamızda dislipidemi oranı %75 olarak bulunmuştur. Bu kadar yüksek oranın görülme sebebi olguların çoğunlukla morbid obez olması ile doğru orantılıdır.
8. Obez ve normal kilolu kişilere ait melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
9. Obez hasta grubu MS, İR, glikoz metabolizma bozukluğu, HT, dislipidemi gibi metabolik parametreler ile melatonin değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, bu gruplar arasında melatonin değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
10. Çalışmamızda obez olguların %18'inde alkolik olmayan karaciğer yağlanması saptanmıştır.

11. Alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan ve olmayan obez hastalarda melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında, karaciğerde yağlanma olanlarda melatonin düzeyleri yağlanma olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).



ÖZET

Günümüzde en çok rastlanılan ve hızlı bir biçimde artış gösteren sağlık sorunlarından biri de obezitedir. Ülkemizde de obezitenin görülme sıklığı giderek artmaktadır . Obezite, enerji alımının ve harcamanın dengesizliğinin bir sonucu olmasına rağmen obezitenin oluşmasına katkıda bulunan başka faktörler de yer almaktadır. Bu çalışmada serum melatonin düzeyinin antropometrik ve metabolik değerlerle korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya obezite tanısı alan 60 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Obez adölesanlarda vücut ağırlığı, vücut ağırlığı-standart sapma, boy, boy-standart sapma, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi-standart sapma, bel kalça oranı, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, glukoz, insulin, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserid, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, insulin direnci gibi parametlerle melatonin korelasyonu bakılması hedeflendi. Ayrıca her iki grubun karaciğer yağlanması açısından ultrasonografik görüntüleme ile değerlendirildi. Çalışmamızda tüm obezlerin %35'inde hipertansiyon, %18'inde alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, %75'inde dislipidemi, %42'inde metabolik sendrom, % 38'inde glukoz metabolizma bozukluğu, %97'inde insulin direnci, %18'inde hepatosteatoz tespit edilmiştir. Çalışmamızda obez ve sağlıklı grup arasındaki melatonin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması olan grubun melatonin düzeyi yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Sonuç olarak, çalışmamızda obez hasta grubu ile normal sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında serum melatonin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Obez çocuklarda yapılan melatonin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Erişkin dönemde yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalarda obezite ve melatonin ilişkisini açıklamak için öne sürülen açıklamalar hasta gruplarının sayısının az olması nedeniyle sonuçların güvenilirliğini yetersiz kılmaktadır. Bu nedenle obezite ve melatonin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ve metabolik parametreler ile korelasyonunun değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: obezite, melatonin, metabolik sendrom

RELATIONSHIP OF SERUM MELATONIN LEVEL WITH METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

SUMMARY

One of the most common and rapidly increasing health problems today is obesity. The frequency of obesity is increasing in our country as well. Although, obesity is a result of the imbalance of energy intake and expenditure, there are other factors that contribute to the formation of obesity. In this study, it was aimed to investigate the correlation of serum melatonin level with anthropometric and metabolic values. In this study, 60 patients diagnosed with obesity and 30 healthy control groups were included. It was aimed to check the correlation of melatonin levels with the parameters such as adolescents with obesity body weight, body weight-standart deviation, height, height- standart deviation, body mass index, waist hip ratio, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glucose, insuline, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, triglycerides, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, insuline resistance. In addition, both groups were evaluated by ultrasonographic imaging for liver fattening. In our study, it has been determined that of all obesity 35% hypertension, 18% non alcoholic liver disease, 75% dyslipidemia, 42% metabolic syndrome, 38% glucose metabolism disorder, 97% insuline resistance, 18% hepatosteatosi. In our study, the results of melatonin between obese and healthy groups were not statistically significant. However, melatonin level was found to be high in the group with non-alcoholic liver fattening ($p < 0.05$). In conclusion, no statistically significant difference was found in our study in terms of serum melatonin levels when obese patients and normal healthy children were compared. There is no study evaluating melatonin levels in obese children. The number of studies performed in adulthood is very low. The explanations suggested in these studies to explain the relationship between obesity and melatonin make the reliability of the results inadequate due to the low number of patient

groups. Therefore, more studies are needed to reveal the relationship between obesity and melatonin levels and to evaluate its correlation with metabolic parameters.

Key Words: obesity, melatonin, metabolic syndrome



KAYNAKLAR

- 1.WHO Media Centre Fact sheet No 311 Obesity and overweight Available from URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
- 2.Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006; 1(1): 11–25.
- 3.Discigil G, Tekin N, Soylemez A. Obesity in Turkish children and adolescents: prevalence and non-nutritional correlates in an urban sample. *Child: Care, Health and Development.* 2009; (35): 153-158.
- 4.Jilemez-Aranda A, Fernandez- Vazquez G, Campos D, Tassi M, Velasco –Perez L, Tan DX et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2013;55(4):416-23.
5. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinoloji. Pediatik endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları.* 2003(1): 487-505.
- 6.Ozcebe H, Bosi ATB; Ozkan S, Yardım N. *Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR), 2016. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi.Sağlık Bakanlığı Yayın No: 920. Sistem Ofset, Ankara, 2017. ISBN: 978-975-590-494-8.*
- 7.Satman I, Omer B, Tutuncu Y. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
- 8.*Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuc Raporu. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 931.Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Yayın No: SB-SAG-2014/02, Ankara Şubat, 2014. ISBN : 978-975-590-483-2*
- 9.*Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2018. ISBN: 978-605-4011-31-5*

10. Nelson MC, Gordon-Larsen P, North KE, Adair LS. Body mass index gain, fast food, and physical activity: effects of shared environments over time. *Obesity* (Silver Spring). 2006 Apr;14(4):701-9.
11. Gibson LY, Byrne SM, Davis EA, Blair E, Jacoby P, Zubrick SR. The role of family and maternal factors in childhood obesity. *Med J Aust*. 2007 Jun 4;186(11):591-5.
12. Lamb MM, Dabelea D, Yin X, Ogden LG, Klingensmith GJ, Rewers M et al. Early-life predictors of higher body mass index in healthy children. *Ann Nutr Metab*. 2010;56(1):16-22.
13. Leary SD, Smith GD, Rogers IS, Reilly JJ, Wells JCK, Ness AR. Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood Obesity. (Silver Spring) 2006 Dec; 14(12): 2284-2293.
14. Gaskins RB, LaGasse LL, Liu J, Shankaran S, Lester BM, Bada HS et al. Small for gestational age and higher birth weight predict childhood obesity in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2010 Oct;27(9):721-30.
15. Durmuş B, Ay L, Hokken-Koelega AC, Raat H, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Maternal smoking during pregnancy and subcutaneous fat mass in early childhood. The Generation R Study. *Eur J Epidemiol*. 2011 Apr;26(4):295-304.
16. Suzuki K, Ando D, Sato M, Tanaka T, Kondo N, Yamagata Z. The association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity persists to the age of 9-10 years. *J Epidemiol*. 2009;19(3):136-42.
17. Koletzko B, Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1502S-1508S.
18. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2006 Mar;83(3):550-8.
19. Parsons TJ, Power C, Manor O. Infant feeding and obesity through the lifecourse. *Arch Dis Child*. 2003 Sep;88(9):793-4.

20. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes (Lond)* 2006;(30):610-617.
21. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;(21):149-157.
22. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr* 2006;(95):904-908.
23. Chomtho S, Wells JC, Williams JE. Baby growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr* 2008;(87):1776-1784.
24. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Oken E. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;(162):305-311.
25. Liu X, Forbes EE, Ryan ND. Rapid eye movement sleep in relation to overweight in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;(65):924-932.
26. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;(84):274-288.
27. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;(162):239-245.
28. Ostojic SM, Stojanovic MD, Stojanovic V, Maric J, Njaradi N. Correlation between fitness and fatness in 6-14-year old Serbian school children. *J Health Popul Nutr.* 2011 Feb;29(1):53-60.
29. Pradinuk M, Chanoine JP, Goldman RD. Obesity and physical activity in children. *Can Fam Physician.* 2011 Jul;57(7):779-82.
30. Tyson N, Frank M. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Aug 12. pii: S1521-6934(17)30120-7.
31. Bundak R, Furman A, Gunoz H. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006;95:194-98.

32. Micheal Freemark. Childhood Obesity. In: Charles B, Clayton P, Rosalind B. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 6th edition, Wiley-Blackwell, UK. 2009: 530-559.
33. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2008;(11): 566-572.
34. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Medical Engineering and Physics*. 2008;(30):1257-1269.
35. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *The British Journal of Radiology*. 2012 Jan;85(1009):1-10.
36. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008;(6): 343-68.
37. Phillips LK, Prins JB. The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2008;(10): 156-64.
38. Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW, Kritchevsky SB, Ding J, Newman A et al.. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *Journal of American Geriatrics Society*. 2006; (54): 413-420.
39. Iwashima S, Nakagawa Y, Ishikawa T, Satake SS, Nagata E, Ohzeki T. Abdominal obesity is associated with cardiovascular risk in Japanese children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011; (24): 51-54.
40. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2006;(30): 23-30.
41. Holewijn S, den Heijer M, van Tits LJ, Swinkels DW, Stalenhoef AF, de Graaf J. Impact of waist circumference versus adiponectin level on subclinical

- atherosclerosis: a cross-sectional analysis in a sample from the general population. *Journal of Internal Medicine*. 2010;(267): 588-598.
42. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; (6): 343-68.
43. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *American Journal of Roentgenology*. 2007; 189: 1545-1553.
44. *Pediatric Endocrinology 5th edition volume 1* F.Lifschitz New York: CRC Press; 2007 p.1-51, 211-249
45. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5189-98.
46. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, et al. Chemerin regulates β -cell function in mice. *Sci Rep*. 2011;(1):123.
47. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51
48. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011; (121): 2133–2141.
49. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigths A et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary humanketale muscle cells. *Diabetes*. 2009 Dec;58(12):2731-40.
50. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):314-9.
51. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2526-39.

52. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazıcioglu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Ped Endo* 2010;(2):100-6.
53. Gregory JW Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. *Front. Endocrinol.* 2019; (10):669.
54. Sangun Ö, DüNDAR B, KöÇker M, Pirgon Ö, DüNDAR N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *Journal of Clinical Reseach in Pediatric Endocrinology.* 2011; (3): 70-76.
55. Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr* 2010;(2):55.
56. Gidding SS. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. *Journal of Cardiometabolic Syndrome.* 2006;(1): 282-285.
57. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *Journal of Pediatrics.* 2002; (140): 660-666.
58. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999; (103): 1175-1182.
59. Burke V, Beilin LJ, Simmer K . Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children. *International Journal of Obesity.* 2005;(29): 15–23.
60. Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *International Journal of Clinical Practice.* 2007; (61): 269-280.
61. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; (114): 555-576.

62. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Hypertension*. 2008; (52): 433-451.
63. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Won Yang S, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; (34): 2180-2185.
64. Török K, Pálfi A, Szelényi Z, Molnár D. Circadian variability of blood pressure in obese children. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. 2008;(18): 429-435.
65. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1183-92.
66. Wanninger J, Bauer S, Eisinger K, Weiss TS, Walter R, Hellerbrand C. et al. Adiponectin upregulates hepatocyte CMKLR1 which is reduced in human fatty liver. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Feb 26;349(2):248-54.
67. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, Eren F, Ozdogan O. et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipsin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Jan;46(1):91-7.
68. Schaefer M, Hardeland R. The melatonin metabolite N1-acetyl-5 methoxykynuramine is a potent singlet oxygen scavenger. *J. Pineal Res*. 2009; (46), 49–52.
69. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal Res*. 2007;(42), 28–42.
70. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity. *J. Pineal Res*. 2014;(56), 371–381.
71. Lima FB, Machado UF, Bartol I, Seraphim PM, Sumida DH, Moraes SM et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am. J. Physiol*. 1998, 275, E934–E941.

72. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, Taneda M, Rodrigues SC, Amaral FG. et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology* 2011;(152), 1253–1263.
73. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangé P, Renard P. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology* 2003;(144), 5347–5352.
74. Longmire Ergun B, Maclaren NK. Insulin resistance and its Complications. In: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*. 5th edition. Informa Healthcare Inc USA, 2007: 211-255
75. Iughetti L, China M, Berri R, Predieri B. Pharmacological treatment of obesity in children and adolescents: present and future. *J Obes*. 2011;2011:928165.
76. Durkin N, Desai AP. What Is the Evidence for Paediatric/Adolescent Bariatric Surgery? *Curr Obes Rep*. 2017;6(3):278–285.
77. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011; (121): 2133–2141.
78. Agil A, Rosado I, Ruiz R, Figueroa A, Zen N, Fernandez-Vazquez G. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research* 2012;(52):203–210.
79. Wang H, Liu L, Zhao J, et al. Large scale meta-analyses of fasting plasma glucose raising variants in GCK, GCKR, MTNR1B and G6PC2 and their impacts on type 2 diabetes mellitus risk. *PLoS One* 2013;(8): e67665.
80. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res*, 1997;(29):363-372.
81. Reiter RJ. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol*, 1991;(35): 169-175.
82. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*, 2005;(9):25-39.
83. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs*, 23 Suppl 2009;(2):3-13.

- 84.Liebmann PM, Wölfler A, Felsner P, Hofer D, Schauenstein K. Melatonin and the immune system. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;(112): 203-211.
- 85.Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve Kanserle İlişkisi. *Genel Tıp Derg* 2009;19(3):137-143
- 86.Pekmez H, Kuş İ, Ögetürk M, Kutlu S, Zararsız İ, Sarsılmaz M. Sıçanlarda oksitosinle indüklenmiş myometrium kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkisi. *Fırat Tıp Dergisi.* 2004;9(1):1-5.
- 87.Mehmetoğlu İ. Bilimsel Gerçekler Işığında Gıdalar ve Sağlıklı Beslenme. *Yelken Basım Yayım Dağıtım.* Konya, 2006;182-183.
- 88.Campino C, Valenzuela F, Arteaga E, Torres-Farfán C, Trucco C, Velasco A, et al. Melatonin reduces cortisol response to ACTH in humans. *Rev Med Chil,* 2008;(136):1390-1397.
- 89.Xia Q, Chen ZX, Wang YC. Association between the melatonin receptor 1B gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes, impaired glucose regulation: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e50107.
- 90.Zheng C, Dalla Man C, Cobelli C. A common variant in the MTNR1b gene is associated with increased risk of impaired fasting glucose (IFG) in youth with obesity. *Obesity* 2015; (23): 1022–1029.
- 91.Mussig K, Staiger H, Machicao F. Genetic variants in MTNR1B affecting insulin secretion. *Ann Med* 2010;(42): 387–493.
- 92.Brydon L, Petit L, Delagrangé P. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology* 2001; (142): 4264–4271.
- 93.Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M, Weiszenbacher G, Zeitlhuber U, Wurtman R. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet,* 1984;(1): 362-365.
- 94.Penev PD, Zee PC. Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol* 1997;(42): 545-553.

95. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N. et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; (35), 367–372.
96. Barshop NJ, Francis CS, Schwimmer JB, Lavine JE Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped Health*. 2009 Jun 1;3(3):271-281.
97. Manco M, Bottazzo G, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr*. 2008 Dec;27(6):667-76.
98. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1183-92.
99. Wanninger J, Bauer S, Eisinger K, Weiss TS, Walter R, Hellerbrand C. et al. Adiponectin upregulates hepatocyte CMKLR1 which is reduced in human fatty liver. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Feb 26;349(2):248-54.
100. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, Eren F, Ozdogan O. et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipsin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Jan;46(1):91-7.
101. Schaefer M, Hardeland R. The melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine is a potent singlet oxygen scavenger. *J. Pineal Res*. 2009;(46), 49–52.
102. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal Res*. 2007;(42), 28–42.
103. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review. *J. Pineal Res*. 2014; (56), 371–381.
104. Lima FB, Machado UF, Bartol I, Seraphim PM, Sumida DH, Moraes SM. et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am. J. Physiol*. 1998;(275), E934–E941.

105. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, Taneda M, Rodrigues SC, Amaral FG. et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology* 2011;(152), 1253–1263.
106. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangé P, Renard P. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology* 2003;(144), 5347–5352.
107. Chen X, Zhang C, Zhao M, Shi CE, Zhu RM, Wang H. et al. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-induced hepatic SREBP-1c activation and lipid accumulation in mice. *J. Pineal Res.* 2011;(51), 416–425.
108. Nickkholgh A, Schneider H, Sobirey M, Venetz W.P, Hinz U, Pelzl L.H. et al. The use of high-dose melatonin in liver resection is safe: First clinical experience. *J. Pineal Res.* 2011;(50), 381–388.
109. Oner J, Ozan E. Effects of melatonin on liver of rats with experimental hyperthyroid. *Acta Vet. Beogr.* 2005,(55), 31–39.
110. Sener G, Balkan J, Cevikbas U, Keyer-Uysal M, Uysal M. Melatonin reduces cholesterol accumulation and prooxidant state induced by high cholesterol diet in the plasma, the liver and probably in the aorta of C57BL/6J mice. *J. Pineal Res.* 2004;(36), 212–216.
111. Balkan J, Sener G, Cevikbas U, Keyer-Uysal M, Uysal M. Melatonin improved the disturbances in hepatic prooxidant and antioxidant balance and hepatotoxicity induced by a high cholesterol diet in C57BL/6J mice. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2004;(74), 349–354.
112. Gedikli S, Gelen V, Sengul E, Ozkanlar S, Gur C, Agirbas O. et al. Therapeutic effects of melatonin on liver and kidney damages in intensive exercise model of rats. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2015;(15), 308–314.
113. Sheweita SA, Mashaly S, Newairy AA, Abdou HM, Eweda SM. Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Streptozotocin-Induced

- Diabetes Mellitus in Rats: Role of *Alhagi maurorum* Extracts. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:1-8 5264064.
114. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 1996; (19): 257– 267.
115. Abdulmonim A Alqasim, Essam Eldin M Noureldin, Sami H Hammadi, Ghada E Esheba. Effect of melatonin versus vitamin D as antioxidant and Hepatoprotective agents in STZ-induced diabetic rats. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017; 16: 41.
116. Yilmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunali S, Akev N, Can A, Yanardag R. Ameliorative effect of vanadium on oxidative stress in stomach tissue of diabetic rats. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014; (14): 105-109.
117. Xu L, Li Z, Guo F. Curcumin improves expression of ghrelin through attenuating oxidative stress in gastric tissues of streptozotocin-induced diabetic gastroparesis rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; (718): 219-225
118. Jiang T, Chang Q, Cai J, Fan J, Zhang X, Xu G. Protective Effects of Melatonin on Retinal Inflammation and Oxidative Stress in Experimental Diabetic Retinopathy. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 2016: 1-13
119. Derlacz RA, Sliwinska M, Piekutowska A, Winiarska K, Drozak J, Bryla J. Melatonin is more effective than taurine and 5-hydroxytryptophan against hyperglycemia-induced kidney cortex tubules injury. *J. Pineal Res.* 2007; (42): 203-209.
120. Allagui M.S, Feriani A, Bouoni Z, Alimi H, Murat JC, El Feki A. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin coadministration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol. Biochem.* 2014; (70): 713-723.
121. Onk D, Onk OA, Turkmen K, Erol HS, Ayazoglu TA, Keles ON, et al. Melatonin Attenuates Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Rats: The Role of Interleukin-33 and Oxidative Stress. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 1-20.
122. Derlacz RA, Sliwinska M, Piekutowska A, Winiarska K, Drozak J, Bryla J. Melatonin is more effective than taurine and 5-hydroxytryptophan against

- hyperglycemia-induced kidney cortex tubules injury. *J. Pineal Res.* 2007; (42): 203-209.
- 123.Lima, FB. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am. J. Physiol.* 1998;(275), E934–E941.
- 124.Nogueira, TC. Absence of melatonin induces night- time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology* 2011;(152), 1253–1263
- 125.Oliveira, AC. Combined treatment with melatonin and insulin improves glycemic control, white adipose tissue metabolism and reproductive axis of diabetic male rats. *Life Sci.* 2018;(199), 158–166.
- 126.Peschke, E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. *J. Pineal Res.* 2006;(40), 135–143.
- 127.Sartori, C Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high- fat diet- fed insulin- resistant mice. *Endocrinology* 2009;(150), 5311–5317.
- 128.McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm E.B,Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013;(309), 1388–1396.
- 129.Cagnacci A. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. *Clin. Endocrinol.* 2001;(54), 339–346.
- 130.Garfinkel, D. Efficacy and safety of prolonged release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double- blind, crossover study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011;(4), 307–313.
- 131.Kadhim, HM. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *J. Pineal Res.* 2006;(41), 189–193.
- 132.Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica.* 2006; (95) 194-198.

- 133.Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008; (51): 1-14
- 134.Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. Diabetes Research Clinical Practice. 2006;(72): 315-321.
- 135.Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. Pediatric Diabetes. 2007; (8): 299-306
- 136.Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). American Journal of Gastroenterology. 2007; (102): 2716-2717.
- 137.Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. Metabolism. 2006; (55): 113-118.
- 138.Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. Diabetes Research Clinical Practice. 2006; (72): 315-321.
- 139.Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. Metabolism. 2006; (55): 1002-1006.
- 140.Balkau B, Charles M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of İnsülin Resistance (EGIR). 1999;16(5):442-3.
- 141.Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. Current Opinion in Pediatrics. 2007; (19): 183-191.
- 142.Cizmecioglu FM, Hatun S, Kalaça S. Metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents: comparison of two diagnostic odels. The Turkish Journal of Pediatrics. 2008; (50): 359-365.

- 143.Sangun Ö, Dünder B, Köşker M, Pirgon Ö, Dünder N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011; (3): 70-76.
- 144.Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; (157): 821-827.
- 145.Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran M.I. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; (89): 108-113.
- 146.Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004 Oct;27(10): 2438-2443.
- 147.Weiss R, Dziura J, Burgert TS. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; (350): 2362-2374.
- 148.Çiğdem B, Birgül K. Prevalence of Metabolic Syndrome in Obese Children who Presented at Our Endocrinology Clinic. *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis* 2013;(2): 79-85.
- 149.Kuzaytepe EÇ. Çocuk Sağlığı ve 6-16 Yaş Arası Obez Çocuklarda Antropometrik Ölçümlerin ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi (Tez). Ankara : Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
- 150.Bahriye Bahar Y, Dilek T. 6-16 Yaş Arası Obez Çocuklarda Antropometrik Ölçümlerin ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi. *Ankara Med J*, 2016;16(1):27-40.
- 151.Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1992;(151):2017-22.

152. Fu JF, Shi HB, Liu LR, Jiang P, Liang L, Wang CL. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World Journal of Gastroenterology*. 2011;(17): 735-742.
153. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *American Journal of Gastroenterology*. 2007; (102): 2716-2717.
154. İdris M, Seyid G, Sevil K, Recep G, Mehmet NA, Muhammed Ç. Melatonin ve dehidroepiandrosteron düzeylerinin obezite ile ilişkilerinin araştırılması. *Nobel Med* 2017; 13(2): 70-75
155. Kor Y, Geyikli I, Keskin M, Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(4):565–568.
156. Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirotani-Ikejima H, Miyata T, Fukada Y. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem*. 2002;(277):44244–51.
157. Peschke E, Schucht H, Mühlbauer E. Long-term enteral administration of melatonin reduces plasma insulin and increases expression of pineal insulin receptors in both Wistar and type 2-diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Pineal Res*. 2010;(49):373–81.
158. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, Tutuncu T, Deger A, Koray Z. et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. 2005 Aug;39(1):43-9.
159. Mantele S, Otway DT, Middleton B, Bretschneider S, Wright J. Daily Rhythms of Plasma Melatonin, but Not Plasma Leptin or Leptin mRNA, Vary between Lean, Obese and Type 2 Diabetic Men. *PLoS ONE* 2012;7(5): e37123.

160. Malazonia A, Zerekidze T, Giorgadze E, Chkheidze N, Asatiani K. Melatonin Level Variations with Different Behavioural Risk Factors in Obese Female Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017 Aug 15; 5(5):613-617
161. Prunet-Marcassus B, Mathieu D, Arnaud B, Katie L, Philippe D, Pierre R. et al. Melatonin Reduces Body Weight Gain in Sprague Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Endocrinology*, December 2003, 144(12):5347–5352
162. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014; (56): 371-381.
163. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 2000; (141): 487-497.
164. Sartori C, Dessen P, Mathieu C. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. *Endocrinology* 2009; (150): 5311-5317.
165. Rasmussen DD, Mitton DR, Larsen SA, Yellon SM. Aging- dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses. *J Pineal Res* 2001; (31): 89-94.
166. Terrón MP, Delgado-Adámez J, Pariente JA. Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats. *Physiol Behav* 2013; (118): 8-13.
167. Lardone PJ, Alvarez-Sanchez SN, Guerrero JM, Carrillo-Vico A. Melatonin and glucose metabolism: clinical relevance. *Curr Pharm Des* 2014; (20): 4841-4853.
168. Anê GF, Caperuto LC, Pereira-Da-Silva M. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem* 2004; (90): 559-566.
169. Zanutta MM, Seraphim PM, Sumida DH, Cipolla-Neto J, Machado UF. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4

gene expression and its translocation to the plasma membrane. *J Pineal Res* 2003;(35): 141-148.

170. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology* 2011;(152): 1253-1263.

