



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZ HASTALARDA VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE CLOCK
BMAL1, MC4R GEN POLİMORFİZMLERİ, MELATONİN
DÜZEYLERİ VE METABOLİK PARAMETRELER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.EMİNE ACET

DANIŞMAN

PROF. DR. GÜZİN FİDAN YAYLALI

DENİZLİ-2025



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZ HASTALARDA VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE CLOCK
BMAL1, MC4R GEN POLİMORFİZMLERİ, MELATONİN
DÜZEYLERİ VE METABOLİK PARAMETRELER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.EMİNE ACET

DANIŞMAN

PROF. DR. GÜZİN FİDAN YAYLALI

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi'nin 22.11.2023 tarih ve 13/1 Sayılı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2025

ONAY SAYFASI



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında desteğini ve ilgisini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki ve akademik tecrübeleriyle bana yol gösteren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini benden esirgemeyen Prof. Dr. Yavuz DODURGA'ya,

Yoğun programına rağmen istatistiksel analizlerin yapılmasında vermiş olduğu destek için Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a

Tüm hastaların vücut yağ dağılımı ölçümünü bizzat kendi yapan Prof. Dr. Duygu HEREK'E,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım üzerimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarıma ve yandal asistanlarımıza,

Beni hayatım boyunca sevgi, huzur ve güven oratmında yetiştiren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem ve babama,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v-vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii-viii
ÖZET.....	ix
İNGİLİZCE ÖZET.....	x-xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2.GENEL BİLGİLER.....	3-13
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14-20
4.BULGULAR.....	21-42
5.TARTIŞMA.....	43-54
6.SONUÇLAR.....	55-57
7.KAYNAKLAR	58-69
8.EKLER.....	70-75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP: Agouti ile ilişkili peptit

ALT: Alanin aminotransferaz

BAT: Kahverengi yağ dokusu

BH: Büyüme hormonu

BMAL-1: Beyin ve kas ARNT Benzeri 1 geni

CCK:Kolesistokinin

CLOCK: Sirkadiyen lokomotor çıktı döngüleri kaput geni

DM: Diabetes mellitus

DSÖ:Dünya sağlık örgütü

GLP-1:Glucagon-like peptid-1

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirme indeksi

KDV:Karın içi yağ oranı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MC4R: Melanocortin 4 reseptörü

M/EQ:Morning /evening questionnaire anketi

MT1: Melatonin reseptörü 1

MT2: Melatonin reseptörü 2

NPY: Nöropeptit Y

POMC: Proopiomelanocortin

SAT: Subkutan yağ doku

SDI: Santral diyabetes insipidus

TG: Trigliserit

TSH: Tiroid stimulan hormon

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

VKİ: Vücut kitle indeksi

VAT: Visseral yağ doku

WAT: Beyaz yağ dokusu



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite sınıflandırması.....	3
Tablo 2. Kontrol ve obez grubundaki katılımcıların klinik verileri.....	11
Tablo 3. Çalışmadaki tüm katılımcıların biyokimyasal verileri.....	22
Tablo 4. Kontrol ve obez grubunda hormonal parametreler.....	22-23
Tablo 5. Kontrol ve obez grubunda genetik polimorfizmlerin sıklığı.....	23
Tablo 6. Morning/evening questionnaire testine göre sabahçı-akşamcı dağılımı.	24
Tablo 7. Melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyinin klinik parametrelerle ilişkisi.	24
Tablo 8. GLP-1, melatonin ve ghrelin düzeylerinin yağ dağılımı ile ilişkisi.....	24
Tablo 9. GLP-1, melatonin, ghrelin düzeylerinin biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	25
Tablo 10. GLP-1, melatonin ve ghrelin düzeyinin anket sonuçları ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi	26
Tablo 11. GLP-1, melatonin, ghrelin düzeyinin birbiri ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi	26
Tablo 12. Melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeylerinin anket sonuçlarına göre sabahçılık-akşamcılık ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi.....	27
Tablo 13. CLOCK311T/C RS1801260 gen mutasyonlarının ghrelin, melatonin, GLP-1 ile ilişkisi.....	28
Tablo 14. MC4R RS17782313 gen mutasyonlarının melatonin, GLP-1 ve ghrelin ile ilişkisi.....	28-29
Tablo 15. MC4R RS 12970134 gen mutasyonlarının melatonin, GLP-1 ve ghrelin ile ilişkisi.....	29
Tablo 16. BMAL1 RS 648121 gen mutasyonlarının melatonin, GLP-1 ve ghrelin ile ilişkisi.....	30
Tablo 17. BMAL1 RS 648121 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi.....	30-31
Tablo 18. MC4R RS12970134 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi.....	31

Tablo 19. MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi.....	32
Tablo 20. CLOCK311T/C RS1801260 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi.....	32
Tablo 21. BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi.....	33
Tablo 22. MC4R RS12970134 gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi.....	34
Tablo 23. MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi.....	35
Tablo 24. CLOCK311T/C RS1801260 gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi.....	36
Tablo 25. Genetik polimorfizmler ile anket sonuçları arasındaki ilişki...	36-37
Tablo 26. Vücut yağ dağılımı ile anket sonuçları arasındaki ilişki.....	37-38
Tablo 27. VKİ , Bel çevresi ve anket sonuçları arasındaki ilişki.....	39
Tablo 28. VKİ, bel çevresi, yağ dağılımı, GLP-1 ve ghrelinin melatonin düzeyi ile ilişkisini gösteren regresyon analizi.....	40
Tablo 29. Metabolik parametrelerin melatonin düzeyi ile ilişkisini gösteren regresyon analizi.....	40-41
Tablo 30. Melatonin düzeyi ile genetik polimorfizmlerin ve anket sonuçlarının ilişkisini gösteren regresyon analizi	41-42

ÖZET

Obez hastalarda vücut yağ dağılımı ile CLOCK, BMAL1, MC4R Gen Polimorfizmleri, melatonin düzeyleri ve metabolik parametreler Arasındaki ilişki

Dr.Emine Acet

Obez hastalarda melatonin düzeyi düşük bulunmaktadır ancak hangi mekanizma ile obezite patogenezinde rol oynadığı netleştirilememiştir. Çalışmamızda melatoninin obezite patogenezindeki mekanizmasını belirlemek için vücut yağ dağılımı, GLP-1, ghrelin düzeylerini, CLOCK, BMAL1, MC4R genetik polimorfizmlerini ve bunların birbiri ile ilişkisini inceledik. Çalışmamıza 81 obez ve 80 kontrol olmak üzere 18-65 yaş arası toplam 161 hasta katıldı. Katılımcılardan bir gecelik açlık sonrası sabah açlık kan şekeri, insülin, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, trigliserit, total kolesterol, ghrelin, GLP-1 ve melatonin düzeyleri ve genetik incelemeler için venöz kan örnekleri alındı. Serum ghrelin, GLP-1 ve melatonin düzeyleri elisa yöntemiyle değerlendirildi. Vücut kitle indeksi hesaplandı ve vücut yağ dağılımını belirlemek için USG analizi yapıldı. Genetik polimorfizmlerinin belirlenmesi için kandan DNA izolasyonu ve RT-PCR yöntemi ile polimorfizm analizi yapıldı. Ayrıca katılımcıların sabahçılık-akşamcılık durumunu belirlemek için morning/evening questionnaire anketi yapıldı. Sonuçta obez grubunda kontrol grubuna göre subkutan, preperiton, visseral yağ dağılımları anlamlı oranda daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Obez grupta melatonin ve GLP-1 düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük ($p<0,05$), ghrelin düzeyi ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca MC4R RS 17782313 polimorfizminin TA varyantını obez grubunda kontrol grubuna oranla daha sık bulduk. CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı farklılık bulamadık. Melatonin düzeyi ile genetik polimorfizmler ile GLP-1, ghrelin, vücut yağ dağılımı ve anket sonuçları arasında anlamlı ilişki bulamadık. Bu veriler bize MC4R RS 17782313 polimorfizminin ve melatoninin obezite ile ilişkili olduğunu ancak mekanizmasının birbirleriyle ilişkili olmadığını düşündürdü.

Anahtar kelime:obezite, melatonin, GLP-1, ghrelin, vücut yağ dağılımı, genetik polimorfizm

ABSTRACT

The Relationship Between Body Fat Distribution, CLOCK, BMAL1, MC4R Genetic Polymorphisms, Melatonin Levels, and Metabolic Parameters in Obese Patients

Dr.Emine Acet

Melatonin levels are found to be low in obese patients, but the exact mechanism through which it plays a role in the pathogenesis of obesity has not yet been clarified. In our study, we aimed to determine the mechanism of melatonin in the pathogenesis of obesity by investigating body fat distribution, GLP-1, ghrelin levels, CLOCK, BMAL1, MC4R genetic polymorphisms, and their relationships with each other. A total of 161 participants, including 81 obese individuals and 80 controls, aged 18 to 65 years, were included in the study. After an overnight fast, venous blood samples were collected from participants in the morning for fasting blood glucose, insulin, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, triglycerides, total cholesterol, ghrelin, GLP-1, melatonin levels, and genetic analysis. Serum ghrelin, GLP-1, and melatonin levels were assessed using the ELISA method. Body mass index was calculated, and ultrasound analysis was performed to determine body fat distribution. DNA isolation from blood samples and RT-PCR were used for the analysis of genetic polymorphisms. Additionally, a morning/evening questionnaire was administered to assess the participants' chronotype. As a result, the obese group had significantly higher subcutaneous, preperitoneal, and visceral fat distribution compared to the control group ($p<0.05$). Melatonin and GLP-1 levels were significantly lower ($p<0.05$) in the obese group compared to the control group, while ghrelin levels were significantly higher ($p<0.05$). Furthermore, we found that the TA variant of the MC4R RS 17782313 polymorphism was more frequent in the obese group compared to the control group. No significant differences were found between the groups for CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, and BMAL1 RS6486121 genetic polymorphisms. We could not find a significant relationship between melatonin levels, genetic polymorphisms, GLP-1, ghrelin, body fat distribution, and questionnaire results. These findings suggest that the MC4R RS 17782313

polymorphism and melatonin are associated with obesity, but their mechanisms are not interrelated."

Keywords: obesity, melatonin, GLP-1, ghrelin, body fat distribution, genetic polymorphisms



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezite, günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Başta Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku apne sendromu, karaciğer yağlanması gibi birçok sağlık probleminin gelişmesine neden olmakta ve toplumların sağlık bütçeleri üzerine büyük yük olmaktadır. Obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile oluşur. Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazı bozulur. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşumunda biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ve çevresel faktörler (davranışsal/sosyal etmenler, kronik stres) arasındaki etkileşimler rol oynar (1).

Melatonin ilkel fotosentetik bakterilerden insanlara kadar hemen hemen tüm organizmalarda bulunur (2) ve çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan endojen bir indolamin hormondur (3). Melatonin sirkadiyen ritmin güçlü endojen eşleyicisi olarak bilinir ve sirkadiyen ritmi lipid metabolizmasına bağlayan anahtar bir hormondur (4). Melatonin aktivite-beslenme/dinlenme-oruç döngüsünün senkronizasyonu, insülin duyarlılığının restorasyonu ve glukoz toleransının kaybı dahil olmak üzere enerji metabolizması ve kilo alımı için gerekli fizyolojik ve davranışsal süreçlerin çevre ve sirkadiyen dağılımı arasındaki koordinasyonu için çok önemlidir (5). Sirkadiyen ritmin çevresel olarak bozulması, obezite gelişimini etkiler veya hızlandırır; ancak melatonin bu durumu tersine çevirir (6). Merkezi melanocortin yolunu içeren merkezi sinir sistemi, enerji dengesini düzenler (7). Melanocortin-4 reseptörü (MC4R), enerji dengesi ve iştahın kritik bir düzenleyicisidir (8,9). MC4R genindeki mutasyonlar, obez insanlar arasında %1,7-3 prevalansı ile (10,11) obezitenin en yaygın monogenik nedenidir.

Melatonin sirkadiyen etkisine, açlık glukozu, trigliserid seviyeleri, lipid sentezi, lipogenez, karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki diğer etkilerine daha geniş enerji düzenlenmesi için çok önemli olan ana sirkadiyen genler sirkadiyen lokomotor çıktı döngüleri kaput geni (CLOCK) ve beyin ve kas ARNT Benzeri 1 geni (BMAL1) aracılık eder (12). Daha önce yapılan çalışmalarda melatonin sirkadiyen etkisini düzenlenmesindeki ana genler olan CLOCK ve BMAL1 polimorfizmlerinin obezite ile ilişkisi gösterilmiştir.

Vücut yağ dağılımı çok önemlidir çünkü visseral adipositler metabolik olarak daha aktiftirler, bu da insülin direncinin gelişmesine yol açabilir ve tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkilidir. Ayrıca daha yüksek visseral yağ doku (VAT)/ subkutan yağ doku (SAT) oranları, vücut kitle indeksi (VKİ) ve karın içi yağ doku (KDV) içeriğinden bağımsız olarak artan metabolik ve kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilebilir. Yapılan çalışmalarda , bir melatonin reseptörü olan MC4R geni yakınında araştırılan bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) vücut yağ dağılımı ve bazılarının vücut yağ içeriği ile ilişkili olduğu gösterilmiş (7,8). Literatürde CLOCK, BMAL1 VE MC4R gen polimorfizmleri ve vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gastrik boşalma, inkretin etkisi ve doyma dahil olmak üzere birçok prandial ve postprandial metabolik fonksiyonları koordine eden bir bağırsak beyin hormonudur (13,14). Periferik peptid hormonu ghrelin, vücut ağırlığı artışına ve yağlanmaya yol açan, gıda alımının güçlü bir uyarıcısıdır. Duygusal yemenin beslenme alışkanlıkları ve vücut ağırlığı ile ilişkisi şu anda obezite ile ilgili çalışmalarda yaygın bir tartışma konusudur (15,16).

Çalışmamızda obezitede melatonin düzeyleri ve CLOCK, BMAL1 ve MC4R gen polimorfizmleri arasındaki ilişki ve bunların metabolik ve davranışsal parametreler ve vücut yağ dağılımı arasındaki ilişki araştırılacaktır. Ayrıca obezite patogenezinde adı geçen ve bu polimorfizm ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilen ghrelin ve GLP-1 düzeylerinde değerlendirilecektir. Sirkadiyen dengenin melatonin düzeyine etkisi ve bu gen polimorfizmlerinin davranışsal parametrelerle ilişkisi morning / evening questionnaire testi (M/EQ) uygulanarak araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.OBEZİTE

2.1.1.Giriş

Obezite, salgın boyutlarına ulaşmış kronik metabolik bir hastalıktır (17)Dünyada, fazla kilolu ve obez nüfusun 2 milyonu aşmış durumda olduğu bilinmektedir (3). Obezite dünya çapında hızla büyüyen bir salgındır ve obeziteye bağlı morbidite ve mortalite hızla artmaktadır (18).

Hastanın kilogram cinsinden ağırlığının, boyunun metre cinsinden karesine (kg/m²) bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmaktadır. Obeziteyi sınıflandırmak için VKİ kullanılır. (Tablo 4) VKİ >30 kg/m² ise obez kabul edilmektedir (19).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite sınıflandırması

VKİ (kg/m²)	Sınıflama
<18,5	Zayıf
18,5-24,99	Normal
25,0-29,99	Fazla kilolu
≥30,0	Obez
30,0-34,99	Hafif obez
35,0-39,99	Orta derecede obez
40,0-49,99	Morbid obez
≥50	Süper obez

2.1.2.Epidemiyoloji

Obezite, günümüzde hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur. Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease:GBD) Obezite İşbirliği Grubu'nun 2015 yılı raporuna göre, dünyada obez nüfus 711,4 milyona (107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin) ulaşmış durumdadır. DSÖ tahminlerine göre , 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39 u fazla kilolu ve %13 ü obezdir (1).

Obezite, özellikle yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin sorunu olsa da, tahminler gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla arttığını ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III; NHANES III)'nın 2011-2012 yılı değerlendirmesine göre ; ABD'de 20 yaş ve üzeri yetişkinlerin %34,9'u ve 2-19 yaş grubu çocuk ve adölesanların %16,9'u obezdir. Tahminler, 2030 yılında pekçok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağını öngörmektedir. Avrupa ülkelerinde de benzer prevalans artışları söz konusudur (1).

2.1.3.Patogenez

Obezitenin patofizyolojisi karmaşık ve çok faktörlüdür (20,21). En basit düzeyde, obezite kronik enerji dengesizliği döneminin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve obez durumun edindiği yüksek enerji ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek sürekli yüksek enerji alımı ile devam ettirilir (17). Biyolojik (genetik ve epigenetik dahil) davranışsal , sosyal ve çevresel faktörler (kronik stres dahil) arasındaki etkileşimler enerji dengesinin ve yağ depolarının düzenlenmesinde etkili olur (22,23).

Son zamanlarda obezite yaygınlığındaki artış esas olarak kültürel ve çevresel etkilerin bir sonucudur (17). Yüksek enerji ağırlıklı diyet, büyük porsiyonlar, düşük fiziksel aktivite ve hareketsiz bir yaşam tarzının benimsenmesi ile yeme bozuklukları obezitenin gelişimi için önemli risk faktörleri olarak kabul edilir (24,25). Bu davranışsal ve çevresel faktörler yağ dokusu yapısında(adipositlerin hipertrofisi ve hiperplazisi, inflamasyon) ve salgılanmasında (örn, adipokinler) değişikliklere yol açar (26,27).

Bağırsak hormonları, 'bağırsak-beyin eksenı' adı verilen yol ile gastrointestinal sistemden merkezi sinir sistemi içindeki düzenleyici iştah merkezlerine bilgi iletir (28,29).

Ghrelin, GLP-1, kolesistokinin, enterostatin ve peptit YY 3-36 dahil olmak üzere çeşitli bağırsak hormonları gıda alımının düzenlenmesinde rol oynayabilir. Hızlı kilo kaybı ile, bir yandan yağ oksidasyonu ve merkezi sinir sistemi aktivitesi azalırken, mezolimbik ödüllendirme merkezi aktivitesinin artması sonucunda enerji harcanması azalır, kortizol azalır. Öte yandan oreksijenik (ghrelin) hormonların artışı ve anoreksijenik hormonların (leptin, peptit YY(PYY) , kolesistokinin(CCK) glukagon

benzeri peptid-1 (GLP-1), insulin, amilin) azalması sonucunda enerji alımı artarak tekrar hızla kilo alınır (1).

Ghrelin, mide ve duodenumda üretilen peptit yapıda bir hormondur (30). Ghrelinin iki önemli etkisi vardır; büyüme hormonu(GH) salgılanmasını uyarır ve yiyecek alımını artırır (31,32).

Obezitenin bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişikliklerle ilişkisi vardır (17). Bağırsak mikrobiyomu, alınan kalorilerin emilimini ve sindirilebilirliğini etkileyebilen yaklaşık 100 trilyon mikrop içerir. Esas olarak bağırsak mikrobiyal naklinin yağlanma üzerindeki etkilerini gösteren kemirgen çalışmalarına dayanarak, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin hem yağlanmayı hem de insanlarda diyet müdahalesine verilen yanıtı etkilediği varsayılmıştır (30). Bağırsak mikroplarının ürünleri, mitokondrial aktivitenin artırılması, metabolik endotokseminin önlenmesi ve farklı gen ifadesi ve hormon düzenlenmesi yolları aracılığı ile bağırsak glukoneogenezinin aktivasyonu yoluyla yararlı metabolik etkilere neden olabilir (33,34).

Önemli bir çevresel sinyal olarak bağırsak mikrobiyotası, besin maddelerinin emilimi ve metabolizmanın sürdürülmesi için önemlidir (35) bu da onu obezitenin patofizyolojisi de bir başka önemli merkez haline getirir. Melatonin, hem konak hem de mikrobiyota tarafından üretilen bir hormondur ve reseptörleri bağırsak dokusunda yaygın olarak bulunur (36). Melatoninin uyku yoksunluğu (37) tarafından indüklenen kolitte veya süten kesilmiş bir fare modelinde (38) bağırsak mikrobiyota disbiyozunu iyileştirdiği doğrulanmıştır.

Ayrıca bağırsak mikrobiyotası bir aydınlık/karanlık döngüsünde ritmisite sergilediğinde, sirkadiyen saat-lipit metabolizması etkileşimi için potansiyel bir mekanizma olarak hizmet edebilir (4). Melatoninin bağırsak mikrobiyotasının günlük ritimlerini veya ritmik bozukluklarını iyileştirdiği kanıtlanmıştır, bu da bağırsak mikrobiyota disbiyozunun iyileştirilmesine ve bağırsaktan lipit akışının teşvik edilmesine katkıda bulunmuştur (39,40). Ayrıca melatonin ile mikrobiyal metabolitler, özellikle bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asidi (SCFA) arasındaki etkileşim de melatoninin enerji metabolizmasını düzenlediği potansiyel bir kanal olabilir. Bütiratın etkilerine kısmen, bağırsak mikrobiyotasının melatonin ile etkileşime girdiğini öne süren melatonerjik yolu artırarak aracılık eder.

Sonuç olarak, melatonin ,özellikle sirkadyen ritim, iskelet kası ve metabolitlerini içeren obeziteye karşı savunma için bağırsak mikrobiyotası aracılığı ile çalışır (3).

Çevresel toksinler, gıda noksanlığı ve obezogenik (yüksek yağlı) diyetle maruziyet obezite ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişiklikler yaparak besin alımını ve yağ dokusunu artırır (1).

Obezite ve obezite ilişkili özelliklerle ilgisi olan 500 den fazla gen lokusu tanımlanmıştır. Aşırı ve yetersiz beslenmeye, enerji harcamasına, yiyecek seçimlerine açlığa ve tokluğa verilen yanıtların ve VKİ 'nin önemli ölçüde kalıtsal olduğu gösterilmiştir (41,42). Obezite poligenik tir ve vücut yağlanmasını destekleyen birden fazla genetik lokusun çevreyle kümülatif etkileşimlerini yansıtır. Vücut yağlanması kalıtsaldır, ancak daha yaygın obezite formlarına katkıda bulunan genleri belirlemek zor olmuştur. Yine de, genomik analizler obezite ile ilişkili alelik varyantlar hakkında bilgi sağlamıştır (30).

Obezite gelişmesini belirleyen genler arasında, MC4R (melanocortin 4 reseptörü), ADRB3 (B3 –adrenerjik reseptör), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 b), TLR4 (toll like reseptör 4), ENPP1 (eko nükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) vb. olduğu gösterilmiştir. (Genome Wide Association Studies: GWAS) (1).

Leptin hem enerji depolarını (çoğunlukla yağ) hem de enerji dengesini (kilo kaybı veya bakımı) yansıtan peptit yapıda bir hormondur (43). Lep geninin veya reseptörünün mutasyonları şiddetli, erken başlangıçlı obezitenin nadir nedenlerindendir (44–46).

Proprotein konvertaz 1/3 ü kodlayan PCSK1 geninin doğuştan eksikliği, erken başlangıçlı obezite ile karakterize ciddi bir multi hormonal bozukluğa neden olmaktadır. İnsan genomu epidemiyolojisi (HuGE) projesinden sistematik bir inceleme, PCSK 1 deki üç tek nükleotid polimorfizminin (SNP'ler rs6232, rs6234 ve rs6235) bazı popülasyonlarda obezite ile ilişkili olduğu göstermiştir (47).

Melanocortin-4 reseptörünün (MC4R) doğuştan eksikliği erken başlangıçlı obezite ve ortalamadan daha uzun boy ile ilişkilendirilmiştir (48,49). MC4R

yakınındaki yaygın varyantlar hem çocuklar hem de yetişkinlerde artan VKİ ile ilişkili bulunmuştur (50). Bu gendeki heterozigot mutasyonların bazı çalışmalarda (48,51) ancak tüm çalışmalarda (52) değil, çocukluk çağında şiddetli obezitenin en yaygın monogenik nedeni olduğu bildirilmiştir.

Prader Wili, Bardet Biedl Sendromu ve diğer birkaç sendromda obezitenin monogenik formları arasında yer almaktadır. Prader Wili Sendromu, kromozom 15 'in (q11-13) uzun kolundaki genetik anormalliklerden kaynaklanan nörodejeneratif bir sendromdur. Genellikle eksik olan anahtar genetik materyal, her iki ebeveynden gelen genlerin baskılanmasında rol oynadığı düşünülen küçük bir nükleer ribonükleoprotein kodlayan SNRPN genidir. Etkilenen bebekler büyüdükçe iştahları artar ve obezite geliştirirler (30).

Melatonin reseptör agonisti olan setmelonatide, Bardet Biedl Sendromlu ≥ 6 yaşındaki bireylerde obezitenin yönetimi için kullanımı mevcuttur (53).

Obezitenin monogenik formları, yaşam boyu obezite öyküsü olan yetişkinlerin ve çocukların değerlendirilmesinde önemsenmelidir. Bu tür hastalarda, belirli genetik mutasyonların tanımlanması önemlidir çünkü hedefli tedaviler tedavi kapsamında uygun olabilir. Örneğin melanocortin 4 reseptör agonisti olan setmelanotide, proopiomelanokortin (POMC), proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 1(PCSK1), leptin reseptör geni(LEPR) eksikliği veya genetik testlerle doğrulanan Bardet-Biedl Sendromu nedeni ile oluşan obezitenin tedavisi için mevcuttur (30).

2.2.MELATONİN

Melatonin, suprakiazmatik çekirdek aracılığı ile azalan ışığa yanıt olarak pineal bez tarafından salgılanan bir hormondur (30).

Pineal bezden melatonin sentezi, suprakiazmatik çekirdekte bulunan sirkadiyen kalp pili ve öküler ışık maruziyeti tarafından düzenlenir (54).

Melatonin çoğunlukla günün karanlık saatlerinde, serotonin N-asetil transferaz ın aktivitesi arttığında pinealositler tarafından triptofandan sentezlenir. Sentezin son aşamasında N-asetil serotonin, asetil serotonin O-metil transferaz tarafından melatonine dönüştürülür (55).

Melatonin etkilerini G-proteinine bağlı reseptörleri olan melatonin reseptörü 1(MT1) ve melatonin reseptörü 2 (MT2) üzerinden gösterir (55).

Melatonin günümüzde sirkadiyen ritm, bağışıklık sistemi, kanserler ve enerji metabolizması üzerinde olağanüstü etkileri olan pleiotropik bir hormon olarak görülmektedir (3).

2.2.1.Melatonin, Sirkadiyen Ritim ve Obezite İlişkisi

Sirkadyen sistem, fizyolojiyi ve davranışı 24 saatlik bir çevresel döngü ile senkronize etmek ve enerji dengesini optimize etmek için çalışır (56) bu sayede yemek yeme/ aç kalma ve uyanma /uyku (57) gibi çeşitli fizyolojik ve davranışsal süreçlerin günlük ritmini düzenler. Vardiyalı çalışma (58) sürekli ışığa maruz kalma (59) ve diyet değişiklikleri (60) nedeniyle oluşan sirkadiyen bozukluklar, enerji dengesini olumsuz etkileyerek kilo alma riskini artırabilir (3).

Melatonin seviyesi gece boyunca yükselir, gece başlangıcında zirveye ulaşır ve gün ışığıyla düşer. Bu tepe noktasında veya zamanlamasında herhangi bir değişiklik sirkadiyen ritim bozukluğunun doğrudan bir ölçüm yolu olan kronodisrupsiyon neden olur. İnsanlarda özellikle gece vardiyasında çalışanlarda, kronodisrupsiyonun obezite ve komplikasyonlarına neden olduğu gösterilmiştir (13).

Melatonin sirkadiyen ritmin güçlü endojen işleyicisi olarak görülür ve sirkadiyen ritmi lipid metabolizmasına bağlayan anahtar bir faktör olarak bilinir (4). Melatonin, aktivite-beslenme/dinlenme-oruç döngüsünün senkronizasyonu, insülin duyarlılığının düzenlenmesi ve glikoz toleransının kaybı dahil olmak üzere enerji metabolizması ve kilo alımı için gerekli fizyolojik ve davranışsal süreçlerin çevre ve sirkadiyen dağılımı arasındaki koordinasyon için çok önemlidir (3).

Sirkadiyen ritmin çevresel olarak bozulması, obezite gelişimini etkiler veya hızlandırır; ancak melatonin bu durumu tersine çevirir (6,61).

Biyolojik saati etkileyen en önemli faktörlerden biri olan düzensiz ışık koşulları, kilo alımı ve obezite için önemli bir çevresel faktör haline gelmiştir. Daha önce 10 genç erkek üzerinde yapılan bir çalışma, yatmadan önce akut mavi ışık maruziyetinin sirkadiyen ritmi bozduğunu, yağ oksidasyonunu engellediğini ve melatonin seviyesini baskıladığını göstermiş ve geceleri uzun süreli mavi ışık maruziyetinin sirkadiyen ritim ve makro besin metabolizma bozuklukları riski nedeniyle obeziteye neden olabileceğini öne sürmüştür (62).

Sürekli ışık maruziyeti farelerde kilo alımı, insülin direnci ve sirkadiyen saatin bağırsak gen ifadesi üzerinde olumsuz etkilere yol açarken, melatonin bağırsak

sirkadiyen gen ifadesini geri yükleyerek ve ritim bozukluğunu düzelterek lipid homeostazinin koordine etmiştir (40). Bağırsak saatine ek olarak, sirkadiyen ritm yağ dokusu saati de dahil olmak üzere birçok başka çevresel saatin düzenlenmesini koordine eder (63).

Melatonin, Saat/histon deasetilaz 3 (HDAC3)/c-myc kompleksi oluşturarak ve daha sonra çoğalma genlerinin sirkadiyen genliklerini yönlendirerek yağ hücresi çoğalmasını teşvik etmiş ve yağ dokusunda sirkadiyen ritmi hücre çoğalmasına bağlayan yeni bir mekanizmayı ortaya çıkarmıştır (64).

2.2.2.Melatonin ve Uyku İlişkisi

Uyku eksikliğinin, obezite (65), Tip 2 DM (66) ve kalp hastalığı (67) olmak üzere birçok metabolik hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Uyku kısıtlamasının sürekli olarak açlığı, iştahı ve gıda alımını arttırdığı gösterilmiştir ve çok sayıda çalışma yetersiz uyku süresini obezite ile ilişkilendirilmiştir (68). Obezite, birkaç patogenetik mekanizma yolu ile uykunun değişmesine neden olabilese de, uyku bozukluklarından mustarip deneklerin obezite geliştirmeye daha yatkın olduğu bildirilmiştir (68). Uyku kısıtlamasının, iştah ve gıda alımı düzenlemesi, değişen termoregülasyon, artan yorgunluk ve düşük fiziksel aktivite seviyesine neden olması obezite ile arasındaki bağlantıyı kurmaktadır (69).

Melatonin, Avrupa İlaç Ajansı tarafından 2007 ‘den beri 55 yaş üstü yetişkinlerde birincil uykusuzluk için onaylanmıştır (70) ve ikili melatonin reseptörü agonistleri çeşitli uyku bozukluklarında denenmektedir (71). Melatonin, sirkadiyen saatin uyandırma sinyalini zayıflatmak için suprakiasmatik nüleusa etki ederek uykuyu desteklemektedir (72). Melatonin düzeylerinin insan uykusu için önemi, pinealektomi yapılmış denekler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalarda 24 saatlik sirkadiyen ritmin bozulduğunu ve uyku süresi ve kalitesinde azalma olduğu ve bunların melatonin uygulamasından sonra tersine döndüğü gösterildi (55).

2.2.3.MELATONİNİN OBEZİTE PATOGENEZİNDEKİ YERİ

A)Melatonin Reseptörleri

Melatonin membran reseptörleri MT1 ve MT2, çeşitli dokularda yaygın olarak ifade edilir ve melatonin, doğrudan ve dolaylı olarak bu reseptörler üzerinden etki eder (73). MT1/MT2 reseptörleri, glikoz metabolik bozuklukların da yaygın olarak incelenmiştir. İnsanlarda MT2'yi kodlayan MTNR1B (melatonin reseptör 1 beta) lokusunun polimorfizminin, bozulmuş insülin salgısı ve yüksek açlık kan şekeri ile ilişkisi vardır (5). Açık kanıtlar, kemirgenlerde glikoz homeostazını düzenlemede MT1'in kritik rolünü de göstermiştir. Melatoninin fizyolojik metabolizmayı düzenlediği mekanizmalar, melatonin reseptörü nakavt edilmiş farelerle yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (4).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma, melatonin reseptörü MT1/MT2 agonisti ACH-000143'ün yüksek yağ içeren diyet alan sıçan modelinde kilo kaybı ve karaciğer trigliserid seviyelerinin azaltılmasındaki etkisini vurgulamıştır (74).

Ayrıca MT3 (chinon redüktaz 2) katinondan elektron taşıma zincirine indirgeyici eşdeğerlerin girmesine engel olarak mitokondride reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu engeller. Melatonin, MT3 bağlanma bölgesine ve sitozolik enzim chinon redüktaz 2 'ye bağlanır ve böylece serbest radikalleri temizler (75).

Melatonin nükleer reseptör retinoid Z reseptörü - α (ROR α /RZR) biyolojik saat devresini düzenleyen ve sirkadiyen çıktıların ve metabolik süreçlerin birleştirilmesinde önemli rolü olan melatoninin işlevinde önemli rol oynar (76).

Memelilerde enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan melanocortin reseptörü 4 (MC4R), iştahı düzenleyen dışardan gelen sinyalleri ve otonom sinir sistemi ile sinir endokrin sisteminin aktivitesini algılayarak enerji metabolizmasında etkin rol oynar (77). Çok sayıda çalışma, MC4R genindeki anormalliklerin obeziteye neden olabileceğini öne sürmektedir (77,78). Ayrıca MC4R melatonin reseptörüdür; bazı çalışmalar, melatonin hipotalamustaki MC4R üzerinde etki ederek fizyolojik bir tokluk hissi yaratabileceğini ve böylece iştah üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir (79).

B)Yağ Dokusunda Melatonin

Obezitenin patofizyolojisi karmaşıktır ve obezite, endokrin fonksiyonundaki değişikliklerde dahil olmak üzere beyaz yağ dokusunun (WAT) ciddi işlev bozukluğu ile karakterizedir (80). Geleneksel olarak memelilerdeki yağ dokusu, WAT ve

kahverengi yağ dokusu (BAT) olarak ikiye ayrılır (81), ilki enerji depolaması ikincisi ise enerji tüketicisi olarak çalışır.

Daha önce yapılan çalışmalarda melatoninin yağ dokusunu ve adipokinleri, örneğin yağ hücrelerinin lipolizi, yağ birikimi, BAT büyümesi, bej adipogenez ve WAT esmerleşmesi gibi düzenleyebildiği ve bununda enerji homeostazını etkilediği bildirilmiştir (82).

Özellikle lipoliz ve adipogenezde melatonin aracılı sinyal yollarının olası mekanizmaları Pan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada özetlenmiştir (83). Melatonin yağ hücrelerinin lipolizini önemli ölçüde indükleyebilir ve hormon duyarlı lipaz(HSL), yağ hücresi trigliserid lipaz (ATGL) ve perilipin 1(PLIN1) dahil olmak üzere MT2 yolu ile lipolitik genlerin ve proteinlerin ifadesini artırıcı yönde düzenleyebilir (84).

Ancak melatonin adipogenez düzenlenmesindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır (84). Bu sonuçların bir dereceye kadar melatonin konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine ve hücre tipine bağlı olduğu düşünülmektedir (85).

Leptin ve adiponektin adipositler tarafından üretilir ve obezitenin patogenezi ile ilişkili olan başlıca adipokinlerdir. Yapılan çalışmalarda oral melatonin uygulamasının leptin seviyesini pozitif olarak düzenlediği gösterilmiştir (86,87). Melatoninin, bu iki adipokinin ekspresyon ve salgılanma modellerinin normalleşmesinde etkisi vardır (88). Bu da melatonin ile obezite arasındaki ilişkiye dair daha geniş bir bakış açısı sağlar. Melatonin, Leptin ve Adiponektin organizmalarda oluşturdukları etkileri karşılıklı olarak bozarak paralel sinyal yolları üzerinden çalışırlar; bu durumda zaman, biyoloji ve sirkadiyen sistemin obeziteyle güçlü bir şekilde bağlantılı olması özel bir rol oynuyor gibi görünmektedir.

3.GLUKAGON LİKE PEPTİD-1 VE GHRELİN

Glukagon like peptid-1 (GLP-1) gastrik boşalma, inkretin etkisi ve doyma dahil olmak üzere birçok prandial ve postprandial metabolik fonksiyonları düzenlemede rol alan bir bağırsak beyin hormonudur (13). Ghrelin periferik bir peptid hormonudur ve vücut ağırlığı artışına ve yağlanmaya yol açan gıda alımının güçlü bir uyarıcısıdır. Bu nedenle obeziteye ve aşırı yeme davranışına karşı duyarlılığı artırır (15,16). Duygusal yemenin beslenme alışkanlıkları ve vücut ağırlığı ile ilişkisi şu anda obezite ile ilişkili çalışmalarda yaygın bir tartışma konusudur (89). Araştırmalar duygusal olarak hassas

insanların öfke, sinirlilik, korku, üzüntü veya can sıkıntısı gibi olumsuz duygularla uğraşırken daha fazla yemek yediklerini göstermiştir. Bu nedenle, duygusal yemenin kilo alımı ve düşük besin değeri olan yüksek kalorili gıdaların alımının artması ile önemli bir ilişkisi vardır (90).

Ghrelin hormonu iştahın hipotalamik düzenlenmesinde iyi bilinen bir etkiye sahiptir. Ghrelin, Proopiomelanokortin (POMC) nöronal aktivitesini azaltarak ve Agouti ilişkili peptit (AgRP) nöronal aktivitesini artırarak iştahı artırır(91). GLP-1, periferik ve merkezi sinir sistemlerinde glukagon benzeri peptit -1 reseptörünü (GLP-1R) aktive ederek açlığı bastırır ve bunun sonucunda kilo kaybı gelişir (92). L hücrelerinde MC4R, melanokortin peptitlerinin varlığında GLP-1 ve Peptid YY (PYY) salınımını uyarır (93). Böylece, MC4R'deki mutasyonlar GLP-1 salgılanmasını etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada, özellikle obez kişilerde, minör allel taşıyıcılarında yüksek ghrelin seviyeleri ve düşük GLP-1 seviyeleri ile yüksek iştah seviyeleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. CC genotipinin taşıyıcılarında yüksek iştah seviyeleri ve CC genotipinin taşıyıcılarında yüksek ghrelin seviyeleri obezite riskini arttırmıştır. Bir kohort çalışmasının sonuçları, T alleli taşıyıcılarına kıyasla C alleli taşıyıcılarında daha yüksek ghrelin seviyeleri göstermiştir (93). Magno ve arkadaşları, MC4R polimorfizminde C alleli taşıyıcılarının yüksek plazma ghrelin seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır, ancak çalışma gruplarında iştahta bir fark bulamamışlardır (94). Arrizabalaga ve arkadaşları MC4R genindeki C allel ve T allel taşıyıcıları arasında ghrelin seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (95). Farklı tipteki çalışmalar ve popülasyonlar bu kafa karıştırıcı sonuçlara neden olabilir.

4.CLOCK VE BMAL-1 GEN POLİMORFİZMLERİ

Melatonin sirkadiyen etkisini, mitokondrial metabolizmanın sirkadiyen düzenlenmesi ve gündüz glukoz düzeyleri, trigliserid seviyeleri, lipid sentezi, lipogenez , karbonhidratlar ve lipid metabolizması gibi daha geniş enerji düzenlenmesi için önemli olan ana sirkadiyen genler CLOCK ve BMAL1 üzerinden gösterir (12,96).

CLOCK (Sirkadyen Lokomotor Çıkış Döngüleri Kaput) geni tarafından kodlanan transkripsiyon faktörünün, memeli sirkadyen sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Bu transkripsiyon faktörü, kas, karaciğer ve yağ dokusu dahil olmak üzere hedef organlardaki glikoz ve lipid metabolizması gibi çeşitli metabolik

yolları etkileyerek enerji metabolizmasını düzenler (97). Bu nedenle bazı metabolik bozukluklar genellikle saatle ilgili genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir ve bu da transkripsiyonel düzenleyicilerin değişmiş ifadesiyle açıklanır; bunlar da hipotalamik düzeyde beslenme alışkanlıklarını ve periferik dokularda enerji metabolizmasını etkileyen temel metabolik faktörlerdir (73,98).

Çeşitli çalışmalar, CLOCK gen polimorfizmlerinin obezite ve metabolik sendrom gibi ilgili hastalıklarla ilişkili olduğunu ispatlamıştır (99,100). İnsan CLOCK genindeki 3' yan bölgesinde 3111 T/C rs1801260 (DNA dizisinin Timin-Sitozin nükleotid ikamesi pozisyonu 3111) başlıklı tek bir nükleotid polimorfizmi tespit edilmiştir (101) Başka bir çalışma, 3111 C alleli için heterozigot ve homozigot olan kişilerin TT genotipi olanlara göre akşam tercihi ve obez olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (102–104).

Yapılan başka bir çalışmada, CLOCK 3111 C taşıyıcılarının ghrelin ve GLP-1 seviyelerinde değişiklikler yaşayabileceği, bunu iştah değişiklikleri, uyku süresinin azalması, akşam tipi, enerji, karbonhidrat ve yağ alımına eğilim ve gecikmiş yemek alımının takip ederek obeziteye yatkınlık yaratabileceği gösterilmiştir (105).

BMAL1 proteini, sirkadiyen çıktı genlerinin transkripsiyonel kontrolünde ve temel sirkadiyen saatin düzenlenmesinde rol oynar (106).

Çin'de yapılan bir çalışma, BMAL 1'in genetik lokusunda bulunan gen varyantlarının gençlik genel/santral obezitesi ve kantitatif karakterleri üzerindeki etkisini değerlendirdi. Bu çalışmada rs6486121 varyantlarının genotipleri ile genel obezite arasında değil, artmış santral obezite riski arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiş ve BMAL1 rs6486121 polimorfizminin Çinli genç popülasyonda merkezi obezite riski için öngörücü bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ BELİRLENMESİ

09.09.2023 tarihli ve E.415642 sayılı kararıyla alınan etik kurul onayını takiben çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında dahil olma kriterlerini karşılayan obez 81 hasta ve kontrol grubundaki 80 kişiyle beraber 162 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya hamile veya emziren kadınlar, doğum kontrol hapı kullananlar, bilinen psikiyatrik hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malignite öyküsü olanlar, antipsikotik ilaç kullananlar, diabetes mellitus tanısı olanlar, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olanlar, hiperkortizolemi ve klinik belirtisi olanlar dahil edilmemiştir.

Obezite grubuna sekonder obezite nedenleri dışlanmış, $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar katılmıştır. Metformin kullanan prediyabetik obezler, diyabetik ve koroner arter hastalığı olan obezler dahil edilmemiştir. Kontrol grubuna $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerden, bilinen ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayanlar seçilmiştir.

3.2. ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların demografik özellikleri, anamnezi ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Katılımcıların boyu ve vücut ağırlığı standart tekniklerle ölçülmüştür. Ölçüm sırasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarları (palto, mont, ayakkabı gibi) çıkarılmıştır. $VKİ$; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Vücut yağ dağılımı USG ile ölçülmüştür. Subkutan, preperitoneal ve visseral bölgedeki yağ dağılımına bakılmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda sirkadyen paterni değerlendirmek ve sirkadyen ritmin klinik, davranışsal ve diğer parametrelerle ilişkisini incelemek için Türkçe validasyonu sağlanmış morning/ evening questionnaire testini uyguladık (108)(Ek-1)

Katılımcılardan bir gecelik açlık sonrasında sabah 08.00-09.00 saatleri arasında biyokimyasal testlerden açlık kan şekeri, açlık insülini, ürik asit, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transferaz, kalsiyum, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol, trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL); hormonal testlerden, TSH, T4, T3 ve hemogram rutin olarak

çalışılmaktadır. İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirme indeksi (HOMA-IR) ‘açlık plazma insülin X açlık kan şekeri (mg/dL) / 405 (109) formülü kullanılarak her hasta için hesaplanarak, HOMA-IR ≥ 2.5 üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi.

Rutin kan alımı sırasında yaklaşık 10 ml venöz kan alınarak biyokimya tüpünde, uygun taşıma koşulları sağlanarak en kısa sürede Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırılmıştır. GLP-1, ghrelin ve melatonin için ve genetik polimorfizmler için alınan kanların, santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar tüm gruplar tamamlanıncaya kadar -20 °C’de saklanmıştır.

3.3. ENZYME-LINKED İMMUNOSORBENT ASSAY (ELİSA) YÖNTEMİYLE GLP-1, GHRELİN VE MELATONİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Kontrol grubu ve hasta gruplarında alınan biyokimya tüpündeki kan örnekleri 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serum eldesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma örneklerinin tamamlanmasına kadar elde edilen serumlar -20 °C de muhafaza edildi. Serum örneklerinden GLP-1, ghrelin , melatonin seviyeleri Elisa kit protokolleri uygulanarak tespit edildi. GLP-1 için “Human GLP-1 Elisa Kit” (BT LAB, Cat No: E1559Hu), ghrelin için “Human Ghrelin Elisa Kit” (BT LAB, Cat no: E1046Hu), Melatonin için “Human Melatonin Elisa Kit” (BT LAB, Cat No: E1013Hu) çalışma kitleri kullanılmıştır. Deneyler ilgili kitlerin çalışma protokolleri doğrultusunda üretici firmanın belirlemiş olduğu şekilde gerçekleştirilmiştir. Kit içindeki kimyasalların hazırlanması, standartların uygulanması ve kit protokol uygulamaları aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır. Bütün kitler aynı ticari firmaya ait olduğu için çalışma basamakları aynı olup sadece içerdiği antikor ve plakalar birbirinden farklıdır. Genel kimyasalların hazırlanması ve prosedür şu şekildedir:

Wash buffer: 20 ml lik konsantre yıkama tamponuna 500 ml distile su eklenerek 25x’den 1x’e seyreltilerek hazırlanmıştır.

Standart Solüsyonları: Seri dilüsyon işlemleri ile her bir Elisa için uygulama konsantrasyonları kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir.

GLP-1 ve ghrelin için ana stok standart 12.8 ng/mL’den seri dilüsyonlarla seyreltilerek 6.4 ng/mL, 3.2 ng/mL, 1.6 ng/mL, 0.8 ng/mL, 0.4 ng/mL ve 0.2 ng/mL olacak şekilde uygulanmıştır. Melatonin için ana stok standart 1280 ng/L’den seri

dilüsyonlarla seyreltilerek 640 ng/L, 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L ve 20 ng/L olacak şekilde uygulanmıştır.

1. Çalışmaya başlamadan önce, 20 dakika kit malzemeleri ve örnekleri oda sıcaklığına getirilmiştir.

2. 25x yıkama tamponu, 1x solüsyonuna dilue edilmiştir.

3. Referans standartlar hazırlanmıştır.

4. 50 µl standartlar kuyucuklara eklenmiştir. Örnekler 50 µl olacak şekilde kuyucuklara konulmuştur. Örnek uygulanan kuyucuklara ayrıca 10 µl antibody (her elisa için farklı olan anti-glp-1 antibody, anti-ghrelin antibody, anti-melatonin antibody) eklenmiştir. Standart kuyucuklar zaten antibody içerdiği için olanlara biotinylated antibody konulmamıştır. Daha sonra blank (Kör) kuyucuk hariç standart ve örnek koyulan kuyulara 50 µl streptavidin HRP eklenmiştir. Elisa komponentleri ve örnekler karıştırılıp seal ile kapatılmış bu şekilde 60 dakika 37 °C' de inkübe edilmiştir.

5. İnkübasyondan sonra sıvılar uzaklaştırılmıştır. Aspirasyon ve 5 defa yıkama tamponu ile yıkama işlemi yapılmıştır.

6. Yıkama sonrası tüm kuyucuklara (kör dahil) 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklenip 10 dakika 37 °C' de karanlıkta inkübe edilmiştir.

7. İnkübasyon sonrası 50 µl Stop solüsyonu eklenip 450 nm de mikropilaka okuyucu cihazı (Termo) ile okuma işlemi yapılmıştır.

8. Sonuçlar analiz edilmiştir.

3.4. CLOCK 311T/C RS1801260, MC4R RS17782313, MC4R RS 12970134, BMAL1 RS6486121 GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ İÇİN KANDAN DNA İZOLASYONU VE RT-PCR YÖNTEMİ İLE POLİMORFİZM ANALİZİ

3.4.1. KANDAN DNA İZOLASYONU

1. 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpünün içerisine 20 µl Protease (ya da Proteinaz K) eklenecektir.
2. 200 µl tam kan örneğini tüp içerisine eklenecektir. Pipetaj yaparak karılacaktır.
3. Tüp içerisine 200 µl Buffer AL eklenip, 15 sn pulse-vorteks yaparak karıştırılacaktır.
4. 56⁰C'ye ayarlanmış ısıtma bloğunda 10 dk inkübe edilecektir.

(NOT: İnkübasyon zamanını arttırmak DNA ürününe ya da kalitesinde herhangi bir etkiye neden olmamaktadır!

İnkübasyon sonrası 1.5 ml'lik santrifüj tüpünde buharlaşan ve kapakta toplanan damlacıkları tüpün içerisine toplamak için kısa süreli santrifüj yapılacaktır.

5.Tüp içerisine 200 µl %100 Etanol eklenip ve 15 sn boyunca pulse-vorteks yapılacaktır. Vorteks işleminden sonra kapakta toplanabilecek damlacıkları düşürmek amacıyla kısa süre santrifüj edilecektir.

6.1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpündeki karışımı bu kolonlara aktarılacaktır. 6000 x g (8000 rpm)'de 1 dk santrifüj edilecektir. Santrifüj sonrasında kolonları, kit kutusu içerisindeki yeni toplama tüplerine (collection tube) yerleştirilip, sıvı toplanmış toplama tüplerini (collection tube) atılacaktır.

7.Kolonların içerisine 500 µl Buffer AW1 eklenecektir. Kapağını kapatarak 6000 x g (8000 rpm)'de 1 dk santrifüj edilecektir. Santrifüj sonrasında kolonları, kit kutusu içerisindeki yeni toplama tüplerine (collection tube) yerleştirilip, sıvı toplanmış toplama tüplerini (collection tube) atılacaktır.

8.Kolonların içerisine 500 µl Buffer AW2 eklenecektir.. Kapağını kapatarak 20.000 x g (14.000 rpm)'de 3 dk santrifüj edilip, Santrifüj sonrasında kolonları, kit kutusu içerisindeki yeni toplama tüplerine (collection tube) yerleştirilecektir. Sıvı toplanmış toplama tüplerini (collection tube) atılacaktır.

9.Santrifüj sonrasında toplama tüplerini içerisindeki sıvıyı dökülüp, kolonları tekrar toplama tüplerine yerleştirilecek ve 20.000 x g (14.000 rpm)'de 1 dk santrifüj edilecektir.

10.Yeni ve steril 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü hazırlanacak. Örnek numaralarını ve gerekli bilgilerini yazılacaktır. Kolonları tüplerin içerisine yerleştirilecektir. Sıvı toplanmış toplama tüplerini atılacaktır. Kolonların içerisine 200 µl Buffer AE eklenecektir. Oda sıcaklığında 3-5 dk inkübe edilip, ardından 6000 x g (8000 rpm)'de 1 dk santrifüj edilecektir.

11.Örneklerin konsantrasyonlarını ve saflık durumlarını belirlenecektir. (A260/A280 = 1.7-1.9).

3.4.2. RT-PCR YÖNTEMİ İLE POLİMORFİZM ANALİZİ

DNA izolasyonundan sonra, RT-PCR yöntemi ile polimorfizm tespit işlemleri gerçekleştirilecektir. RT-PCR ile bu çalışmayı örnek olarak çalışacağımız gen polimorfizmleri:

1) CLOCK 311T/C RS 1801260

2) MC4R RS 17782313—MC4R RS 12970134

3)BMAL1 RS6486121

RT-PCR yöntemi alışılmış polimeraz zincir reaksiyonunu floresan ölçüm sistemi ile kombine ederek, DNA amplifikasyonunun eş zamanlı izlenmesini sağlamaktadır. Bu yöntemde, normal PCR’da kullanılan primerlere ek olarak, floresan işaretli prob lar kullanılacaktır. Prob lardan bir tanesi, polimorfizm içeren bölgeye spesifik dizayn edilirken, diğeri hemen bunun yakınında (1 baz çifti uzaklıkta) yerleştirilecektir. Bu yöntemde genotiplerin ayırt edilmesi “erime eğrisi analizi” (“melting curve analysis”) ile gerçekleştirilmektedir. Bunun için, PCR’da DNA amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklık çok yavaş bir şekilde yükseltilerek her bir örnek için erime eğrisi oluşturulacaktır. Sıcaklık yükseltilmesi sırasında normal dizi ile polimorfizm içeren dizinin ayrımı gerçekleşmektedir. Polimorfizm içeren dizi ile floresan işaretli prob arasında oluşan dubleks yanlış bir eşleşme (“mismatch”) içerdiğinden, normal dizi ile prob arasında oluşan dubleke oranla daha az stabildir. Bu durum, polimorfizm içeren dubleksin daha düşük bir erime noktasına (“melting point”) sahip olmasına ve dolayısıyla sıcaklık yükseltilmesi sırasında daha düşük bir sıcaklıkta ayrışmasına yol açmaktadır. Matematiksel bir dönüşüm kullanılarak erime eğrilerinden floresan değerinin negatif türevinin sıcaklığa göre değişimini veren profiller elde edilmekte ve değişik allellere ait farklı erime sıcaklıkları gösteren tepeler izlenmektedir. Çalışmamızda polimorfizm analizi için periferik kandan elde edilen lökositlerden genomik DNA izolasyonunun ardından floresan-işaretli prob lar kullanılarak analiz işlemini gerçekleştireceğiz.

İlgili Genotyping Assay kit ile Applied Biosystems StepOnePlus Real Time PCR cihazında gerçekleştirilecektir. Tam protokol üreticinin manueline ve cihazında yüklü programa göre yapılacak olup temel basamakları şöyledir:

1.96 kuyulu optik PCR plate her bir kuyusunda 10 mcl total hacimde, (4.5mcl)10 ng gDNA, 5 mcl 2X Taqman genotipleme master mix, 0.5mcl 20XTaqman genotipleme assay miks (polimorfizmlere özgün primer ve prob seti; prob seti: alleler için özgül, 5' uçlarında reporter olarak VIC ve FAM floresan boyaları, 3' ucunda quencer-sinyal baskılayıcı takılı), optik yapışkan film ile kuyular kapatılacaktır.,

2.AB-StepOne-Plus In genotipleme programı içerisinde yüklenen kite-SNP'ye özgül protokolle amplifiye edilecek, her kuyu için okunan floresan değerleri cihazın genotipleme programı ile analiz edilecektir.

Polimorfiz analizi için PCR koşulları:

Başlangıç denatürasyonu: 97°C 2 dakika

Denatürasyon: 97°C 5 sn

20°C 1 sn

Primer yapışması: 62°C 5 sn

20°C 1 sn

40 döngü

Uzama: 72°C 10 sn

20°C 1 sn

Erime eğrisi analizi: 95°C 2 sn, 20°C 1 sn, 52°C 10 sn, 20°C 1 sn

Durdurma: 20'den 80 °C ' ye artış yapılacaktır (saniyede 0,2 °C artış ile)

Amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklığın saniyede 0.2°C artırılarak 40°C Den 85°C Ye yükseltilmesiyle erime eğrileri oluşturulacaktır. Floresan/sıcaklık negatif türevinin sıcaklığa göre çizilmesiyle de, erime eğrileri, erime tepelerine dönüştürülecektir.

3.5.İSTATİKSEL ANALİZ

Referans olarak incelenen çalışmada Overweight hastalarda mutasyon (tt) görülme oranı %32.1 ve obezse hastalarda mutasyon görülme oranı %15.9'dur. Çalışmamızda elde edilebilecek oranların bu şekilde olabileceği düşünülerek yapılan güç analizine göre, çalışmaya en az 170 kişi (her grup için en az 85 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (IQR: 25. - 75. yüzdeler), en küçük - en büyük değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi (post hoc:Tukey testi); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelenmiştir. İncelenen bağımlı değişken olan melatonin üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörlerin incelenmesinde ise Doğrusal regresyon analizi modelleri kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 81 obez hasta ve 80 kontrol grubu olmak üzere toplam 161 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı kontrol grubunda $28,1 \pm 7,45$ yıl, obez grubunda $32,88 \pm 10,18$ yıl olarak bulundu. Hasta grubundaki 81 katılımcının 56'sı kadın 25'i erkekti. Kontrol grubundaki 80 katılımcının 61'i kadın 19'u erkekti.

Obez gruptaki hastaların VKİ, bel çevresi ve kilosu kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Subkutan, preperiton ve visseral yağ dağılımı obez gruptaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Obez gruptaki hastaların yaşları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,05$). (Tablo 2)

Tablo 2.Kontrol ve obez grubundaki katılımcıların klinik verileri

Parametreler	Analiz	Obez	Kontrol	p
Yaş	Ort $\pm$ ss	32,88 $\pm$ 10,18	28,1 $\pm$ 7,45	0,001* (z=-3,233)
	Med	29(25,5-38,5)	26 (23 - 29)	
Cinsiyet	K n	56	61	
	E n	25	19	
Boy	Ort $\pm$ ss	164,19 $\pm$ 9,46	164,74 $\pm$ 8,79	0,709 (z=-0,374)
	Med	162,7 (157,8-169,1)	163,1 (159,48 - 168,9)	
Kilo	Ort $\pm$ ss	92,58 $\pm$ 12,89	59,81 $\pm$ 9,14	0,0001* (t=-18,623)
	Med	91,35 (84,45-100,15)	59,9 (53,36 - 63,9)	
VKİ	Ort $\pm$ ss	34,22 $\pm$ 3,26	21,93 $\pm$ 1,92	0,0001* (z=-10,955)
	Med	33,51 (31,4 - 37,2)	22,25 (20,41 - 23,7)	
Bel çevresi	Ort $\pm$ ss	105,44 $\pm$ 14,29	77 $\pm$ 8,94	0,0001* (z=-10,17)
	Med	105 (98 - 115)	76(70 - 83,75)	
Yağ dağılımı(subkutan)	Ort $\pm$ ss	30,27 $\pm$ 11,84	15,97 $\pm$ 5,47	0,0001* (z=-9,382)
	Med	28,96 (24,55 - 35,13)	15,37 (11,8 - 19,9)	
Yağ dağılımı(preperiton)	Ort $\pm$ ss	12,24 $\pm$ 8,48	5,33 $\pm$ 2,75	0,0001* (z=-8,169)
	Med	9,06 (7,36 - 14,02)	4,86 (3,39 - 6,63)	
Yağ dağılımı(visseral)	Ort $\pm$ ss	73,82 $\pm$ 26,08	46,91 $\pm$ 20,06	0,0001* (t=-7,332)
	Med	74,43 (52,53 - 90,82)	45 (31,53 - 60,78)	

Obez grubundaki katılımcıların glukoz, insülin, HOMA-IR, ürik asit, GGT ve ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Kreatinin, AST, TSH, total kolesterol ve kalsiyum değerlerinde kontrol ve obez grubundaki katılımcılarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. LDL ve Trigliserid değeri obez grubunda anlamlı olarak yüksek , HDL değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 3)

Tablo 3. Çalışmadaki tüm katılımcıların biyokimyasal verileri

	Kontrol		Obez		p
	A.O±S.S	Med (İQR)	A.O±S.S	Med (İQR)	
GLUKOZ	87,09 ± 6,59	87,5 (83,25 - 90)	91,58 ± 5,95	92 (88 - 96)	0,0001* (z=-4,469)
İNSÜLİN	8 ± 3,45	7,44 (5,4 - 10,2)	14,61 ± 7,5	13,4 (9,47 - 18,1)	0,0001* (z=-6,72)
HOMA IR	1,74 ± 0,78	1,6 (1,2 - 2,4)	3,32 ± 1,75	3,1 (1,95 - 4,1)	0,0001* (z=-6,919)
KREATİNİN	0,76 ± 0,14	0,74 (0,67 - 0,84)	0,75 ± 0,12	0,74 (0,66 - 0,82)	0,652 (z=-0,452)
ÜRİK ASİT	4,27 ± 1,19	3,9 (3,5 - 4,98)	5,42 ± 1,4	5,4 (4,3 - 6,35)	0,0001* (z=-5,392)
ALT	15,75 ± 9,1	13 (10 - 18,75)	21,79 ± 20,93	16 (12 - 24)	0,003* (z=-2,988)
AST	16,63 ± 5,31	16 (13 - 18,75)	17,53 ± 6,6	16 (14 - 20)	0,45 (z=-0,755)
GGT	15,3 ± 11,89	12 (9,25 - 15)	20,11 ± 15,77	15 (13 - 22,5)	0,0001* (z=-3,823)
TSH	2,04 ± 0,83	1,89 (1,49 - 2,53)	2,18 ± 0,92	2,13 (1,36 - 2,76)	0,318 (z=-0,999)
LDL	92,79 ± 28,06	91 (69,5 - 106,5)	106,94 ± 31,75	101 (83,5 - 131)	0,003* (t=-2,995)
HDL	64,98 ± 15,31	62 (54 - 75,75)	49,79 ± 11,38	48 (41,5 - 58)	0,0001* (z=-6,408)
TOTAL KOLESTEROL	173,55 ± 32,69	166,5 (149 - 190,5)	181,37 ± 35,73	173 (154,5 - 210)	0,184 (z=-1,327)
TRİGLİSERİD	79,89 ± 39,35	70,5 (53,25 - 94,75)	122,64 ± 63,28	108 (74 - 159,5)	0,0001* (z=-5,052)
KALSİYUM	9,64 ± 0,36	9,62 (9,4 - 9,9)	9,59 ± 0,4	9,66 (9,36 - 9,84)	0,418 (t=0,811)

Melatonin ve GLP-1 düzeyleri obez grubundaki katılımcılarda kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ghrelin düzeyi ise obez grubundaki katılımcılarda kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 4)

Tablo 4. Kontrol ve obez grubunda hormonal parametreler

Parametreler	Analiz	Obez	Kontrol	p
Melatonin	Ort±ss	674,58 ± 211,82	851,97 ± 145,99	0,0001* (z=-5,749)
	Med	680,7 (542,3 - 854,34)	878,48 (788,15 - 973,8)	

GLP-1	Ort±ss	671,52 ± 185,64	1000,19 ± 264,75	0,0001* (z=-7,555)
	Med	611,87 (523,43 - 823,21)	952,14 (792,25 - 1200,35)	
Ghrelin	Ort±ss	22,8 ± 15,39	6,67 ± 5,29	0,0001* (z=-9,349)
	Med	15,72 (13,91 - 25,31)	4,65 (3,89 - 6,06)	

CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri arasında obez ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). MC4R RS17782313 'ün TA varyantı obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Kontrol grubunda ise TT ve AA varyantı obez grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek gözlemlenmiştir (p<0,05). (Tablo 5)

Tablo 5.Kontrol ve obez grubunda genetik polimorfizmlerin sıklığı

		grup		p
		Kontrol	Obez	
CLOCK311TC RS1801260	GG	39(%48,8)	45(%55,6)	0,188 (kk=3,346)
	AG	10(%12,5)	15(%18,5)	
	AA	31(%38,8)	21(%25,9)	
MC4R_RS_17782313	TT	37(%46,3)	24(%29,6)	0,0001* (kk=23,438)
	TA	9 (%11,3)	37(%45,7)	
	AA	34(%42,5)	20(%24,7)	
MC4R RS 12970134	GG	46(%57,5)	35(%43,2)	0,105 (kk=4,516)
	GA	12 (%15)	22(%27,2)	
	AA	22(%27,5)	24(%29,6)	
BMAL1_RS_6486121	TT	35(%43,8)	29(%35,8)	0,215 (kk=3,073)
	CT	12 (%15)	21(%25,9)	
	CC	33(%41,3)	31(%38,3)	

Obez grubunda sabahçı-akşamcı insan tiplerini ayırt etmek için kullandığımız, türkçe validasyonu sağlanmış olan morning/evening questionnaire testine göre nötr olarak değerlendirilen katılımcıların oranı, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Obez grubundaki orta derecede sabahçı katılımcıların oranı kontrol grubundakilere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). (Tablo 6) Tüm katılımcılar arasında kesinlikle sabahçı katılımcı yok.

Tablo 6.Morning/evening questionnaire testine göre sabahçı –akşamcı dağılımı

		grup		
		Kontrol	Obez	p
M_E_Q_sınıf	Kesinlikle akşamcı	6 (%7,5)	5 (%6,2)	0,004* (kk=13,161)
	Orta akşamcı derece	4 (%5)	4 (%4,9)	
	Nötr	63 (%78,8)	47 (%58)	
	Orta sabahçı derece	7 (%8,8)	25 (%30,9)	

Kontrol ve obez grubunda yaş, kilo, VKİ ve bel çevresi ile melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon mevcut değildir. (Tablo 7)

Tablo 7.Melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyinin klinik parametrelerle ilişkisi

		Kontrol			Çalışma		
		Melatonin	GLP 1	Ghrelin	Melatonin	GLP 1	Ghrelin
YAŞ	r	,006	-,008	,081	-,142	,045	,014
	p	,960	,943	,474	,208	,694	,898
KİLO	r	,155	,047	-,083	,186	-,107	-,034
	p	,176	,679	,465	,098	,346	,765
VKİ	r	,025	,004	-,117	-,071	-,051	-,187
	p	,831	,973	,301	,534	,656	,094
BEL ÇEVRESİ	r	,078	-,086	,045	-,026	-,172	,158
	p	,496	,453	,690	,817	,128	,159

Kontrol ve obez grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri ile yağ dağılımı arasında anlamlı korelasyon mevcut değildir. (Tablo 8)

Tablo 8. GLP-1, melatonin ve ghrelin düzeylerinin yağ dağılımı ile ilişkisi

		Kontrol			Obez		
		Melatonin	GLP 1	Ghrelin	Melatonin	GLP 1	Ghrelin
Yağ Dağılımı Subkutan	r	,050	,051	-,109	-,012	-,026	-,014
	p	,661	,658	,337	,919	,822	,898
Yağ Dağılımı Preperiton	r	-,001	-,081	,010	-,169	-,070	,074
	p	,996	,478	,927	,135	,535	,514
Yağ Dağılımı Visseral	r	,076	,110	-,003	-,025	,119	-,095
	p	,511	,334	,978	,828	,292	,400

Kontrol grubunda Melatonin değeri ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde ($r=0,314$) korelasyon mevcuttur. Kontrol grubunda GLP-1 değeri ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde ($r=0,231$) korelasyon mevcuttur. Kontrol grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeylerinin diğer metabolik parametrelerle arasında korelasyon mevcut değildir.

Obez grubunda ghrelin değeri ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde ($r=0,250$) korelasyon mevcuttur. Obez grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeylerinin diğer metabolik parametrelerle arasında korelasyon mevcut değildir. (Tablo 9)

Tablo 9. GLP-1, melatonin ve ghrelin düzeylerinin biyokimyasal parametreler ile ilişkisi

		Kontrol			Obez		
		MELATONİN	GLP 1	GHRELİN	MELATONİN	GLP 1	GHRELİN
GLUKOZ	R	,043	-,023	,008	-,065	,192	,120
	P	,709	,839	,943	,565	,089	,287
İNSÜLİN	R	-,007	,043	-,208	-,120	,059	-,071
	P	,949	,710	,064	,291	,602	,527
HOMA IR	R	-,010	,037	-,194	-,131	,078	-,058
	P	,932	,746	,084	,249	,492	,607
KREATİNİN	R	,314**	-,010	-,054	,199	-,037	-,010
	P	,005	,933	,635	,077	,744	,926
ÜRİK ASİT	R	,172	,160	-,043	,202	-,200	,169
	P	,131	,158	,704	,072	,075	,132
ALT	R	,159	,168	,018	,153	-,019	,149
	P	,164	,138	,872	,175	,867	,183
AST	R	,212	-,029	,103	,122	-,126	,096
	P	,063	,797	,363	,280	,267	,392
GGT	R	,160	,112	-,105	,016	-,103	,123
	P	,163	,325	,352	,889	,362	,276
TSH	R	-,054	,110	-,094	,105	-,044	-,164
	P	,638	,334	,406	,355	,700	,142
LDL	R	,105	,047	,134	,026	-,021	,121
	P	,360	,679	,235	,819	,856	,280
HDL	R	-,117	-,231*	,115	-,033	-,007	-,250*
	P	,306	,040	,312	,770	,948	,024
TOTAL KOLESTEROL	R	,044	-,044	,160	,099	-,020	,042
	P	,699	,703	,156	,383	,863	,710
TRİGLİSERİD	R	-,107	,101	,016	,155	,030	,061
	P	,352	,377	,885	,171	,790	,590
KALSİYUM	R	-,054	,049	-,198	,237*	-,083	,068
	P	,638	,667	,078	,034	,463	,546

Kontrol grubunda GLP 1 değeri ve anket sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde ($r=0,272$) korelasyon mevcuttur. (Tablo 10)

Tablo 10. GLP-1, melatonin ve ghrelin düzeyinin anket sonuçları ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi

		Kontrol			Obez		
		MELATONİN	GLP 1	GHRELİN	MELATONİN	GLP 1	GHRELİN
M_E_Q	r	-,021	-,272*	,044	,037	,086	,133
	p	,855	,015	,700	,747	,446	,237

Kontrol grubunda melatonin ve GLP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kontrol grubunda GLP-1 ve ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Obez grubunda ise GLP-1 ve ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde ($r=0,284$) korelasyon mevcuttur. (Tablo 11)

Tablo11.GLP-1, melatonin, ghrelin düzeyinin birbiri ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi

		Kontrol			Obez		
		MELATONİN	GLP 1	GHRELİN	MELATONİN	GLP 1	GHRELİN
MELATONİN	r	1,000	-,008	-,119	1,000	,151	,013
	p		,944	,298		,184	,911
GLP 1	r		1,000	-,188		1,000	,284*
	p			,096			,011
GHRELİN	r			1,000			1,000
	p						

Kesinlikle akşamcı, orta derece akşamcı, nötr ve orta derece sabahçı katılımcılar arasında kontrol ve obez grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (Tablo 12)

Tablo 12. Melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeylerinin anket sonuçlarına göre sabahçılık-akşamcılık ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi

M_E_Q sınıf			A.O±S.S	Med(IQR)	Min-Maks.	p
Kontrol	MELATONİN	Kesinlikle akşamcı	683,6 ± 329,36	811,93 (441,14 - 861,9)	100,4 - 907,07	0,087 (kw=6,562)
		Orta derece akşamcı	938,24 ± 43,27	943,39 (896,33 - 975)	891,17 - 975	
		Nötr	868,04 ± 115,97	884,21 (790,71 - 978,23)	587,67 - 1037,38	
		Orta derece sabahçı	780,6 ± 162,23	835,19 (577,29 - 900,21)	555,31 - 992,95	
	GLP 1	Kesinlikle akşamcı	1187,94 ± 218,36	1256,26 (944,05 - 1324,51)	902,17 - 1483,45	0,052 (kw=7,804)
		Orta derece akşamcı	1130,01 ± 271,11	1175,48 (856,33 - 1358,21)	760,25 - 1408,82	
		Nötr	991,43 ± 263,14	926,85 (794,74 - 1182,61)	525,02 - 1739,47	
		Orta derece sabahçı	842,69 ± 233,63	770,04 (598,75 - 1107,56)	597,52 - 1174,24	
	GHRELİN	Kesinlikle akşamcı	8,04 ± 8,59	4,49 (3,87 - 11,02)	3,61 - 25,47	0,998 (kw=0,043)
		Orta derece akşamcı	5,48 ± 2,29	4,87 (3,67 - 7,89)	3,56 - 8,61	
		Nötr	6,82 ± 5,36	4,66 (3,81 - 7,83)	1,7 - 26,69	
		Orta derece sabahçı	4,79 ± 0,87	4,85 (3,88 - 5,54)	3,46 - 5,84	
Obez	MELATONİN	Kesinlikle akşamcı	744,98 ± 204,26	739,44 (544,78 - 947,94)	534,72 - 993,27	0,299 (kw=3,673)
		Orta derece akşamcı	758,63 ± 64,65	759,02 (699,05 - 817,82)	679,06 - 837,42	
		Nötr	636,58 ± 209,74	642,67 (487,66 - 817,03)	100,4 - 996,07	
		Orta derece sabahçı	720,31 ± 225,58	801,08 (587,91 - 885,59)	136,39 - 994,19	
	GLP 1	Kesinlikle akşamcı	639,44 ± 212,52	555,43 (473,66 - 847,23)	448,77 - 971,82	0,561 (kw=2,057)
		Orta derece akşamcı	691,68 ± 241,59	609,89 (525,56 - 939,61)	501,4 - 1045,57	
		Nötr	653,45 ± 187,94	592,97 (509,73 - 778,25)	372,53 - 1113,91	
		Orta derece sabahçı	707,96 ± 173,48	655,93 (557,99 - 879,31)	447,5 - 954,76	
	GHRELİN	Kesinlikle akşamcı	16,95 ± 6,21	14,73 (13,54 - 21,49)	12,76 - 27,96	0,146 (kw=5,377)
		Orta derece akşamcı	12,55 ± 7,78	9,17 (7,83 - 20,64)	7,77 - 24,08	
		Nötr	21,38 ± 13,28	15,71 (14,1 - 24,41)	6,11 - 61,3	
		Orta derece sabahçı	28,28 ± 19,43	18,18 (13,98 - 50,27)	6,61 - 63,58	

CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, MC4R RS17782313 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ve melatonin, GLP-1, ghrelin arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 13.CLOCK311T/C RS1801260 gen mutasyonlarının hormon ile ilişkisi

CLOCK311T_C_RS1801260		A.O±S.S	Med(IQR)	p	
Kontrol	MELATONİN	GG	875,8 ± 122,38	901,02 (790,71 - 993,03)	0,215 (kw=3,072)
		AG	735,12 ± 271,78	843,12 (611,07 - 894,29)	
		AA	856,69 ± 108,14	877,26 (781,87 - 935,81)	
	GLP 1	GG	982,02 ± 282,29	935,93 (767,59 - 1144,84)	0,624 (kw=0,943)
		AG	989,11 ± 255,72	902,14 (788,34 - 1201,83)	
		AA	1026,03 ± 251,39	955,35 (840,57 - 1245,54)	
	GHRELİN	GG	7,05 ± 6,02	4,73 (3,62 - 8,5)	0,636 (kw=0,905)
		AG	5,9 ± 2,93	5,2 (4,59 - 5,53)	
		AA	6,43 ± 4,98	4,56 (4 - 5,92)	
Obez	MELATONİN	GG	711,28 ± 213,86	765,98 (554,83 - 894,04)	0,062 (kw=5,563)
		AG	565,41 ± 197,56	557,09 (446,31 - 672,77)	
		AA	675,65 ± 199,16	739,44 (586,36 - 818,03)	
	GLP 1	GG	707,66 ± 190,55	660,45 (554,25 - 876,42)	0,155 (kw=3,734)
		AG	595,74 ± 119,12	557,81 (505,69 - 661,74)	
		AA	649,92 ± 201,14	595,5 (505,71 - 748,84)	
	GHRELİN	GG	21,84 ± 14,49	16,75 (13,76 - 25,31)	0,903 (kw=0,205)
		AG	25,09 ± 16,22	15,5 (13,4 - 41,02)	
		AA	23,21 ± 17,19	15,26 (14,07 - 24,25)	

Tablo 14.MC4R RS 17782313 gen mutasyonlarının melatonin, GLP-1 ve ghrelin ile ilişkisi

MC4R_RS_17782313		A.O±S.S	Med(İQR)	p	
Kontrol	MELATONİN	TT	875,72 ± 97,04	890,98 (836,31 - 954,61)	0,522 (kw=1,301)
		TA	805,25 ± 150,9	817,04 (678 - 938,09)	
		AA	837,65 ± 186,02	885,44 (777,6 - 975,17)	
	GLP 1	TT	1017,53 ± 285,88	958,94 (789,67 - 1222,94)	0,435 (kw=1,665)
		TA	917,25 ± 255,69	797,55 (761,75 - 1075,71)	
		AA	1003,37 ± 245,51	952,14 (808,59 - 1211,71)	
	GHRELİN	TT	7,28 ± 6,18	4,85 (3,87 - 6,97)	0,532 (kw=1,263)
		TA	7,24 ± 6,08	4,61 (4,34 - 7,81)	
		AA	5,85 ± 3,9	4,58 (3,71 - 5,86)	
Çalışma	MELATONİ N	TT	641,56 ± 220,28	669,8 (545,43 - 827,73)	0,659 (F=0,419)
		TA	691,47 ± 212,32	744,84 (546,14 - 871,79)	

	AA	683,79 ± 206,79	723,32 (468,42 - 869,55)	
	TT	652,06 ± 178,18	599,44 (544,1 - 787,71)	
GLP 1	TA	665,59 ± 181,76	609,23 (506,05 - 786,72)	0,668 (kw=0,807)
	AA	705,53 ± 205,51	670,55 (525,48 - 884,7)	
	TT	26,48 ± 17,85	18,47 (14,27 - 42,96)	
GHRELİN	TA	20,53 ± 13,53	15,26 (12,83 - 24,59)	0,362 (kw=2,033)
	AA	22,6 ± 15,42	15,49 (14,11 - 21,26)	

Tablo 15. MC4R RS 12970134 gen mutasyonlarının melatonin, GLP-1 ve ghrelin

MC4R_RS_12970134		A.O±S.S	Med(IQR)	p
	GG	848,68 ± 112,05	873,72 (783,52 - 913,8)	
	GA	906,77 ± 106,4	945,07 (848,99 - 993,22)	0,304 (kw=2,383)
	AA	827,7 ± 213,91	888,72 (773,86 - 984,09)	
Kontrol	GLP 1	GG	1021,09 ± 276,44	1001,52 (794,74 - 1209,05)
		GA	927,7 ± 270,89	833,56 (694,95 - 1157,77)
		AA	995,83 ± 238,53	941,81 (808,59 - 1215,96)
	GHRELİN	GG	6,3 ± 4,86	4,6 (3,98 - 5,8)
		GA	8,51 ± 8,34	4,65 (3,33 - 10,8)
		AA	6,43 ± 4	5,15 (3,76 - 8,39)
	MELATONİN	GG	657,33 ± 236,73	705,63 (512,61 - 844,02)
		GA	680,94 ± 198,31	719,91 (508,1 - 862,29)
		AA	693,17 ± 192,23	661,1 (557,23 - 879,32)
Obez	GLP 1	GG	658,45 ± 179,56	603,17 (508,86 - 815,44)
		GA	681,45 ± 192,79	606,86 (524,99 - 830,15)
		AA	681,9 ± 194,84	615,29 (523,99 - 792,59)
	GHRELİN	GG	24,17 ± 15,83	17,85 (14,31 - 30,18)
		GA	20,2 ± 14,91	15,12 (11,15 - 20,45)
		AA	23,18 ± 15,53	15,48 (13,85 - 26,98)

Tablo 16. BMAL1 RS 648121 gen mutasyonlarının melatonin, GLP-1 ve ghrelin ile ilişkisi

BMAL1_RS_6486121		A.O±S.S	Med(IQR)	p
Kontrol	MELATONİN	TT 855,24 ± 126,66	894,29 (765,85 - 968,01)	0,907 (kw=0,196)
		CT 880,38 ± 99,78	883,6 (806,28 - 975,17)	
		CC 837,84 ± 178,31	876,49 (790,4 - 984,17)	
	GLP 1	TT 990,25 ± 274,27	930,06 (732,61 - 1217,03)	0,578 (kw=1,096)
		CT 929,29 ± 229,94	864,24 (793,8 - 1124,5)	
		CC 1037,65 ± 267,57	958,47 (808,07 - 1241,09)	
	GHRELİN	TT 7,32 ± 6,67	4,58 (3,75 - 7,83)	0,603 (kw=1,013)
		CT 5,4 ± 3,45	4,6 (3,59 - 5,83)	
		CC 6,44 ± 4,09	5,07 (4 - 7,32)	
Obez	MELATONİN	TT 715,64 ± 208,78	759,02 (615,67 - 865,56)	0,253 (kw=2,75)
		CT 616,11 ± 211,78	602,7 (470,93 - 752,81)	
		CC 675,81 ± 212,23	719,31 (534,7 - 880,12)	
	GLP 1	TT 701,4 ± 189,67	667,23 (503,61 - 835,23)	0,567 (kw=1,135)
		CT 674,67 ± 216,04	601,45 (534,62 - 871,72)	
		CC 642,39 ± 159,81	577,98 (523,24 - 773,52)	
	GHRELİN	TT 21,9 ± 14,58	15,5 (13,34 - 24,46)	0,872 (kw=0,274)
		CT 23,28 ± 16,43	16,84 (14,18 - 24,48)	
		CC 23,32 ± 15,88	15,73 (13,74 - 27,96)	

Kontrol ve obez grubunda BMAL1 RS 648121 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 17)

Tablo 17. BMAL1 RS 648121 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi

BMAL1_RS_6486121			A.O. ± S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Bel Çevresi	TT	75,86 ± 7,97	75 (69 - 82)	65 - 96	0,573 (kw=1,115)
		CT	77,75 ± 9,38	75,5 (69,5 - 87)	66 - 94	
		CC	77,94 ± 9,84	78 (70 - 85)	58 - 98	
	VKİ	TT	21,9 ± 1,78	21,9 (20,45 - 23,38)	18,6 - 24,97	0,884 (F=0,123)
		CT	21,72 ± 2,16	22 (19,68 - 23,71)	18,6 - 24,69	
		CC	22,03 ± 2,01	22,5 (20,5 - 23,85)	17,8 - 24,9	
Obez	Bel Çevresi	TT	105,24 ± 12,28	105 (95 - 113)	86 - 136	0,234 (kw=2,902)
		CT	109,71 ± 11,23	111	91 - 132	

				(100,5 - 117,5)		
		CC	102,74 ± 17,3	104 (98 - 112)	34,9 - 132	
	VKİ	TT	33,88 ± 3,06	33,15 (31,55 - 35,55)	30,11 - 39,9	0,624 (kw=0,944)
		CT	34,99 ± 3,76	33,7 (31,2 - 39)	30,08 - 40	
		CC	34,01 ± 3,1	34,1 (31,4 - 36,3)	29,3 - 39,67	

Kontrol ve obez grubunda MC4R RS12970134 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 18)

Tablo 18. MC4R RS12970134 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi

MC4R_RS_12970134			A.O. ± S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Bel Çevresi	GG	76,52 ± 8,91	75,5 (69 - 84)	58 - 95	0,688 (F=0,376)
		GA	76,25 ± 9,26	75 (68,5 - 82,25)	66 - 98	
		AA	78,41 ± 9,09	76 (70,75 - 84,75)	65 - 96	
	VKİ	GG	21,55 ± 1,97	21,8 (20,18 - 23,05)	17,8 - 24,97	0,116 (F=2,212)
		GA	22,35 ± 1,88	22,3 (20,65 - 24,06)	19,6 - 24,8	
		AA	22,49 ± 1,69	22,85 (21,18 - 23,88)	19 - 24,69	
Obez	Bel Çevresi	GG	104,34 ± 16,81	106 (95 - 115)	34,9 - 136	0,918 (kw=0,172)
		GA	106,64 ± 11,05	106 (98,75 - 112)	83 - 132	
		AA	105,96 ± 13,33	102,5 (96 - 115,5)	84 - 132	
	VKİ	GG	34,2 ± 3	33,6 (31,5 - 36,9)	30,04 - 40	0,735 (kw=0,615)
		GA	34,52 ± 3,12	34,25 (31,85 - 37,05)	30,3 - 39,9	
		AA	33,98 ± 3,82	32,6 (30,58 - 38,7)	29,3 - 39,9	

Kontrol ve obez grubunda MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 19)

Tablo 19. MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi

MC4R_RS_17782313			A.O. $\pm$ S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Bel Çevresi	TT	76,46 $\pm$ 8,49	75 (70 - 83,5)	66 - 95	0,796 (kw=0,456)
		TA	75,89 $\pm$ 9,39	75 (68,5 - 85,5)	61 - 89	
		AA	77,88 $\pm$ 9,47	78,5 (69,5 - 84)	58 - 98	
	VKİ	TT	21,7 $\pm$ 1,9	21,8 (20,1 - 23,34)	18,6 - 24,75	0,164 (F=1,853)
		TA	21,2 $\pm$ 2,54	20,5 (18,63 - 23,85)	17,8 - 24,17	
		AA	22,37 $\pm$ 1,69	22,5 (20,95 - 23,76)	18,3 - 24,97	
Obez	Bel Çevresi	TT	108,25 $\pm$ 11,22	107,5 (102,5 - 116,75)	82 - 132	0,32 (kw=2,278)
		TA	103,75 $\pm$ 17,54	103 (94 - 115)	34,9 - 136	
		AA	105,2 $\pm$ 10,42	103,5 (96,5 - 109,75)	91 - 126	
	VKİ	TT	34,23 $\pm$ 3,48	33,65 (30,83 - 37,2)	30,08 - 40	0,723 (kw=0,65)
		TA	34,03 $\pm$ 3,34	32,9 (31,45 - 37,7)	29,3 - 39,9	
		AA	34,56 $\pm$ 2,96	34,2 (31,83 - 36,68)	30,3 - 39,7	

Kontrol grubunda CLOCK311T/C RS1801260 gen polimorfizmleri ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (Tablo 20)

Tablo 20. CLOCK311T/C RS1801260 polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ ilişkisi

CLOCK311T_C_RS1801260			A.O. $\pm$ S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Bel Çevresi	GG	78,69 $\pm$ 8,6	77 (73 - 85)	61 - 98	0,085 (kw=4,935)
		AG	77,2 $\pm$ 5,22	76,5 (73,75 - 82,25)	67 - 84	
		AA	74,81 $\pm$ 9,99	71 (68 - 83)	58 - 96	
	VKİ	GG	22,47 $\pm$ 1,81	22,9 (20,6 - 23,9)	17,8 - 24,9	0,039* (kw=6,474) (AA-GG)
		AG	21,85 $\pm$ 1,92	21,85 (20,25 - 23,04)	18,6 - 24,97	
		AA	21,28 $\pm$ 1,9	21 (19,6 - 22,86)	18,3 - 24,69	
Obez	Bel Çevresi	GG	105,24 $\pm$ 12,95	103 (95,5 - 115)	82 - 136	0,291 (kw=2,472)
		AG	106,59 $\pm$ 21,67	109 (104 - 116)	34,9 - 132	
		AA	105,05 $\pm$ 10,87	105 (94,5 - 111,5)	91 - 132	
	VKİ	GG	33,93 $\pm$ 3,38	33,3 (31 - 37,2)	29,3 - 40	0,405 (kw=1,806)
		AG	34,82 $\pm$ 3,21	34,5 (32,5 - 37,6)	30,3 - 39,9	
		AA	34,4 $\pm$ 3,1	33,5 (31,75 - 37,15)	30,5 - 39,9	

CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, MC4R RS17782313 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ve vücut yağ dağılımı arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 21-24)

Tablo 21. BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi

BMAL1_RS_6486121			A.O. $\pm$ S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Yağ Dağılımı (subktan)	TT	16,16 $\pm$ 6,06	15,53 (10,46 - 20,33)	6,1 - 28,56	0,954 (F=0,047)
		CT	15,62 $\pm$ 5,12	16,77 (10,34 - 19,57)	8,33 - 23,1	
		CC	15,89 $\pm$ 5,07	14,83 (12,48 - 19,32)	5,7 - 27,26	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	TT	5,05 $\pm$ 2,19	4,8 (3,3 - 7,23)	1,53 - 10,6	0,384 (kw=1,914)
		CT	4,65 $\pm$ 1,95	4,25 (3,26 - 5,72)	2,46 - 9,7	
		CC	5,88 $\pm$ 3,41	5,23 (3,88 - 6,63)	0,43 - 18,03	
	Yağ Dağılımı (visseral)	TT	43,96 $\pm$ 19,82	41,06 (27,73 - 59,9)	7,46 - 86	0,091 (F=2,476)
		CT	40,02 $\pm$ 17,16	40,93 (22,2 - 54,23)	12,96 - 62,16	
		CC	52,54 $\pm$ 20,37	53,5 (39,22 - 62,15)	10,23 - 97,73	
Çalışma	Yağ Dağılımı (subktan)	TT	31,61 $\pm$ 17,41	27,7 (24,08 - 32,98)	15,16 - 113,7	0,773 (kw=0,515)
		CT	29,29 $\pm$ 7,78	29,4 (24,33 - 35,13)	15,53 - 46,36	
		CC	29,68 $\pm$ 6,93	29,16 (25,83 - 35,43)	17,23 - 40,8	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	TT	12,92 $\pm$ 9,96	9,06 (7,33 - 13,1)	5,06 - 40,43	0,856 (kw=0,311)
		CT	11,97 $\pm$ 7,21	9,13 (7,83 - 15,25)	2,13 - 30,56	
		CC	11,77 $\pm$ 7,99	9 (6,86 - 13,83)	3,7 - 37,13	
	Yağ Dağılımı (visseral)	TT	70,58 $\pm$ 29,22	71,33 (47,43 - 96,05)	13,53 - 121,83	0,706 (F=0,349)
		CT	75,06 $\pm$ 25,35	74,43 (56,75 - 87,08)	29,06 - 149,4	
		CC	76 $\pm$ 23,92	76,03 (58,83 - 90,63)	31,5 - 134,7	

Tablo 22. MC4R RS12970134 gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi

MC4R_RS_12970134			A.O. $\pm$ S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Yağ Dağılımı (subktan)	GG	15,04 $\pm$ 4,93	14,4 (11,6 - 17,92)	6,1 - 27,26	0,199 (F=1,649)
		GA	16,79 $\pm$ 6,02	17,8 (12,42 - 21,06)	5,7 - 26,83	
		AA	17,46 $\pm$ 6,07	18,15 (12,29 - 23,3)	8,5 - 28,56	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	GG	5,33 $\pm$ 2,7	4,96 (3,54 - 6,56)	1,53 - 18,03	0,96 (kw=0,082)
		GA	5,96 $\pm$ 3,75	4,7 (3,41 - 7,47)	1,96 - 14,8	
		AA	5,01 $\pm$ 2,26	4,93 (3,2 - 6,85)	0,43 - 9,7	
	Yağ Dağılımı (visseral)	GG	44,38 $\pm$ 19,46	43,1 (28,13 - 56,8)	10,23 - 97	0,34 (F=1,095)
		GA	53,5 $\pm$ 23	53,3 (37,94 - 69,08)	16,06 - 97,73	
		AA	48,6 $\pm$ 19,58	51,6 (33,33 - 61,67)	7,46 - 86	
Obez	Yağ Dağılımı (subktan)	GG	30,85 $\pm$ 16,2	28,4 (24,4 - 35,33)	15,5 - 113,7	0,737 (kw=0,61)
		GA	30,6 $\pm$ 7,43	30,61 (25,27 - 36,22)	17,4 - 48,2	
		AA	29,12 $\pm$ 6,89	29,37 (22,69 - 35)	15,16 - 42,16	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	GG	12,4 $\pm$ 8,1	9,46 (6,5 - 15,3)	2,13 - 40,43	0,611 (kw=0,986)
		GA	9,13 $\pm$ 2,15	8,77 (7,89 - 10,95)	4,66 - 14,2	
		AA	14,85 $\pm$ 11,52	8,77 (7,38 - 19,45)	4,76 - 37,43	
	Yağ Dağılımı (visseral)	GG	74,63 $\pm$ 28,63	76,03 (48,83 - 91,6)	13,53 - 149,4	0,688 (F=0,376)
		GA	76,57 $\pm$ 22,39	77,7 (61,29 - 91,16)	21,43 - 124,03	
		AA	70,11 $\pm$ 25,95	65,48 (52,36 - 87,74)	29,66 - 134,7	

Tablo 23. MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi

MC4R_RS_17782313			A.O. $\pm$ S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Yağ Dağılımı (subktan)	TT	15,56 $\pm$ 5,84	14,83 (10,33 - 20,13)	5,7 - 28,56	0,541 (F=0,62)
		TA	14,81 $\pm$ 5,18	12,93 (11,41 - 18,67)	8,2 - 25,03	
		AA	16,72 $\pm$ 5,16	16,58 (12,82 - 19,97)	8,23 - 27,26	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	TT	5,07 $\pm$ 2,48	4,8 (3,27 - 6,12)	1,53 - 14,8	0,5 (kw=1,387)
		TA	5,03 $\pm$ 2,38	6,13 (2,7 - 6,82)	2,2 - 8,63	
		AA	5,71 $\pm$ 3,12	5,05 (3,82 - 6,86)	0,43 - 18,03	
	Yağ Dağılımı (visseral)	TT	44,55 $\pm$ 19,53	45,83 (27,27 - 60,7)	7,46 - 86	0,623 (F=0,477)
		TA	48,16 $\pm$ 22,08	42 (30,68 - 61,22)	27,2 - 97	
		AA	49,14 $\pm$ 20,43	51,18 (37,16 - 61,19)	10,23 - 97,73	
Obez	Yağ Dağılımı (subktan)	TT	30,36 $\pm$ 6,23	29,83 (25,79 - 36,28)	18,4 - 40,8	0,422 (kw=1,725)
		TA	30,17 $\pm$ 15,96	27,83 (22,28 - 31,9)	15,16 - 113,7	
		AA	30,34 $\pm$ 7,81	30,88 (24,89 - 35,36)	15,53 - 48,2	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	TT	11,21 $\pm$ 6,15	9,35 (7,64 - 13,65)	2,13 - 30,56	0,844 (kw=0,338)
		TA	13,13 $\pm$ 10,09	8,4 (6,42 - 15,52)	3,7 - 40,43	
		AA	11,81 $\pm$ 7,83	9,05 (8,22 - 11,92)	6,36 - 37,13	
	Yağ Dağılımı (visseral)	TT	79,24 $\pm$ 19,97	78,28 (62,75 - 92,05)	42,76 - 124,03	0,426 (F=0,863)
		TA	70,25 $\pm$ 30,33	69,93 (47,63 - 90,17)	13,53 - 149,4	
		AA	73,91 $\pm$ 23,99	73,85 (58,89 - 88,06)	29,06 - 134,7	

Tablo 24. CLOCK311T/C RS1801260gen polimorfizmleri ile vücut yağ dağılımı ilişkisi

CLOCK311T_C_RS1801260			A.O. $\pm$ S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Yağ Dağılımı (subktan)	GG	16,91 $\pm$ 5,65	16,9 (12,4 - 21,3)	5,7 - 28,56	0,267 (F=1,342)
		AG	16 $\pm$ 6,32	14,18 (10,68 - 23,39)	8,36 - 25,26	
		AA	14,77 $\pm$ 4,86	14,16 (10,66 - 17,96)	6,1 - 27,26	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	GG	5,83 $\pm$ 3,33	5,23 (4 - 6,63)	0,43 - 18,03	0,466 (kw=1,528)
		AG	4,64 $\pm$ 1,38	4,63 (3,63 - 5,6)	2,53 - 6,66	
		AA	4,93 $\pm$ 2,14	3,86 (3,33 - 6,73)	1,53 - 10,6	
	Yağ Dağılımı (visseral)	GG	50,03 $\pm$ 20,96	51 (33,9 - 63,43)	12,96 - 97,73	0,152 (F=1,930)
		AG	51,58 $\pm$ 9,28	52,08 (45,4 - 59,8)	31,63 - 62,66	
		AA	41,47 $\pm$ 20,66	39,63 (26,46 - 55,3)	7,46 - 91,46	
Obez	Yağ Dağılımı (subktan)	GG	28,55 $\pm$ 6,98	27,6 (23,53 - 34,3)	15,5 - 46,36	0,226 (kw=2,973)
		AG	28,71 $\pm$ 8,84	29,33 (18,83 - 36,86)	15,16 - 40,8	
		AA	35,06 $\pm$ 19,15	30,33 (26,77 - 36,51)	17,4 - 113,7	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	GG	11,99 $\pm$ 7,53	9,13 (7,5 - 14,3)	2,13 - 37,43	0,797 (kw=0,454)
		AG	13,29 $\pm$ 10,11	9,2 (7,26 - 14,2)	6,13 - 37,13	
		AA	12,02 $\pm$ 9,52	8,9 (6,57 - 12,93)	3,7 - 40,43	
	Yağ Dağılımı (visseral)	GG	74,74 $\pm$ 26,73	71,5 (52,38 - 90,83)	29,06 - 149,4	0,18 (F=1,753)
		AG	82,03 $\pm$ 23,15	88,5 (61,83 - 94,56)	47 - 134,7	
		AA	65,98 $\pm$ 25,61	69,66 (45,85 - 84,47)	13,53 - 108,73	

Kontrol grubunda ve obez grupta genetik polimorfizmler ile anket sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (Tablo 25)

Tablo 25. Genetik polimorfizmler ile anket sonuçları arasındaki ilişki

		M_E_Q_sınıf				Gruplar arası p
		Kesinlikle akşamcı	Orta derece akşamcı	Nötr	Orta derece sabahçı	
CLOCK311T_C_RS1801260	GG	6 54,5%	3 37,5%	55 50,0%	20 62,5%	0,238 (kk=8)
	AG	2 18,2%	0 0,0%	17 15,5%	6 18,8%	
	AA	3	5	38	6	

		27,3%	62,5%	34,5%	18,8%	
MC4R_RS_17782313	TT	4	2	43	12	0,317 (kk=7,042)
		36,4%	25,0%	39,1%	37,5%	
	TA	1	3	29	13	
		9,1%	37,5%	26,4%	40,6%	
	AA	6	3	38	7	
		54,5%	37,5%	34,5%	21,9%	
MC4R_RS_12970134	GG	6	5	54	16	0,325 (kk=6,952)
		54,5%	62,5%	49,1%	50,0%	
	GA	1	3	23	7	
		9,1%	37,5%	20,9%	21,9%	
	AA	4	0	33	9	
		36,4%	0,0%	30,0%	28,1%	
BMAL1_RS_6486121	TT	6	3	40	15	0,808 (kk=3,006)
		54,5%	37,5%	36,4%	46,9%	
	CT	2	1	25	5	
		18,2%	12,5%	22,7%	15,6%	
	CC	3	4	45	12	
		27,3%	50,0%	40,9%	37,5%	

Obez grupta yağ dağılımı sabahçılık durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir. Orta derecede sabahçı kişilerin subkutan yağ dağılımı nötr olan kişilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Tablo 26)

Tablo 26. Vücut yağ dağılımı ile anket sonuçları arasındaki ilişki

M_E_Q_sınıf			A.O. ± S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Yağ Dağılımı (subktan)	Kesinlikle akşamcı	13,27 ± 6,9	11,03 (7,7 - 20,86)	6,1 - 23,13	0,502 (kw=2,356)
		Orta derece akşamcı	15,71 ± 2,51	15,33 (13,53 - 18,28)	13,36 - 18,83	
		Nötr	15,97 ± 5,29	15,53 (11,76 - 19,8)	5,7 - 27,26	
		Orta derece sabahçı	18,39 ± 6,9	17,1 (13,73 - 24,16)	8,2 - 28,56	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	Kesinlikle akşamcı	4,39 ± 2,14	4,55 (2,48 - 5,85)	1,53 - 7,63	0,823 (kw=0,908)
		Orta derece akşamcı	6,39 ± 3,46	5,3 (3,82 - 10,05)	3,7 - 11,26	
		Nötr	5,37 ± 2,84	4,86 (3,36 - 6,63)	0,43 - 18,03	
		Orta derece sabahçı	5,24 ± 2,17	5,06 (3 - 6,66)	2,2 - 8,4	

	Yağ Dağılımı (visseral)	Kesinlikle akşamcı	51,06 ± 14,54	47,56 (40,26 - 63,4)	34,43 - 75,1	0,43 (kw=2,76)
		Orta derece akşamcı	63,9 ± 24,58	58,8 (43,56 - 89,33)	40,26 - 97,73	
		Nötr	45,12 ± 19,86	42,43 (28,26 - 60,8)	7,46 - 97	
		Orta derece sabahçı	49,71 ± 22,24	52,3 (27,2 - 59,9)	17,93 - 86	
Obez	Yağ Dağılımı (subktan)	Kesinlikle akşamcı	25,43 ± 8,47	25,66 (16,97 - 33,78)	15,53 - 34,06	0,012* (kw=10,998) (orta sabahçı - nötr)
		Orta derece akşamcı	33,47 ± 10,34	30,63 (25,55 - 44,22)	24,4 - 48,2	
		Nötr	32,79 ± 13,96	31,53 (25,96 - 37,16)	15,16 - 113,7	
		Orta derece sabahçı	25,99 ± 5,54	25,73 (22,13 - 29,37)	15,5 - 39,6	
	Yağ Dağılımı (preperiton)	Kesinlikle akşamcı	15,88 ± 9,47	11,2 (8,68 - 25,42)	8,03 - 30,43	0,44 (kw=2,703)
		Orta derece akşamcı	9,57 ± 4,02	8,51 (6,49 - 13,72)	5,96 - 15,3	
		Nötr	13,14 ± 9,73	9,13 (7,43 - 14,2)	4,66 - 40,43	
		Orta derece sabahçı	10,22 ± 5,61	8,4 (6,47 - 12,92)	2,13 - 27,46	
	Yağ Dağılımı (visseral)	Kesinlikle akşamcı	88,07 ± 27,85	78,5 (63,58 - 117,35)	61,7 - 124,03	0,446 (kw=2,664)
		Orta derece akşamcı	54,53 ± 32,07	52,53 (24,86 - 86,21)	21,43 - 91,63	
		Nötr	74,89 ± 28,02	76,36 (52 - 91,9)	13,53 - 149,4	
		Orta derece sabahçı	72,04 ± 19,84	74,43 (55,73 - 88,92)	31,5 - 111,8	

Kontrol ve obez grubunda VKİ ve bel çevresi ile anket sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (Tablo 27)

Tablo 27. VKİ , Bel çevresi ve anket sonuçları arasındaki ilişki

M_E_Q_sınıf			A.O. ± S.S	Med (IQR)	min - maks	Gruplar arası p
Kontrol	Bel Çevresi	Kesinlikle akşamcı	81,17 ± 10,68	81,5 (72,5 - 90)	65 - 96	0,585 (kw=1,940)
		Orta derece akşamcı	83,5 ± 15,5	85 (68,25 - 97,25)	66 - 98	
		Nötr	76,3 ± 8,06	76 (69 - 83)	58 - 94	
		Orta derece sabahçı	76 ± 10,66	74 (70 - 84)	61 - 94	
	VKİ	Kesinlikle akşamcı	22,17 ± 2,17	21,85 (20,03 - 24,57)	19,8 - 24,97	0,897 (kw=0,599)
		Orta derece akşamcı	22,38 ± 2,45	22,85 (19,88 - 24,4)	19 - 24,8	
		Nötr	21,86 ± 1,84	22,2 (20,45 - 23,38)	18,3 - 24,9	
		Orta derece sabahçı	22,05 ± 2,45	23,3 (20,2 - 23,9)	17,8 - 24,34	
Obez	Bel Çevresi	Kesinlikle akşamcı	106,8 ± 15,66	112 (92 - 119)	82 - 122	0,208 (kw=4,549)
		Orta derece akşamcı	97,5 ± 6,56	96,5 (91,75 - 104,25)	91 - 106	
		Nötr	108,21 ± 12,38	106 (99 - 117)	83 - 136	
		Orta derece sabahçı	101,24 ± 17,21	104 (95,5 - 112)	34,9 - 123	
	VKİ	Kesinlikle akşamcı	34,78 ± 3,07	33,5 (32,4 - 37,8)	31,4 - 39,3	0,438 (kw=2,711)
		Orta derece akşamcı	34,46 ± 2,57	33,33 (32,96 - 37,1)	32,9 - 38,3	
		Nötr	34,63 ± 3,52	33,7 (31,4 - 38,51)	29,3 - 39,9	
		Orta derece sabahçı	33,29 ± 2,83	32,4 (30,85 - 35,15)	30,04 - 40	

Melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde VKİ, bel çevresi, yağ dağılımı, GLP-1 ve ghrelin değerlerinin melatonin düşüklüğünde etkili olmadığını bulduk.

Tablo 28. VKİ, bel çevresi, yağ dağılımı, GLP-1 ve ghrelinin melatonin düzeyi ile ilişkisini gösteren regresyon analizi

		Kontrol					Çalışma				
	BAĞIMSIZ DEĞİŞKEN	Std. Beta	t	p	%95 G.A Alt	%95 G.A Üst	Std. Beta	t	p	%95 G.A Alt	%95 G.A Üst
VKİ	Melatonin	0,046	0,4	0,69	-13,831	20,785	0,001	0,005	0,996	-14,67	14,747
BEL ÇEVRESİ	Melatonin	0,081	0,712	0,479	-2,388	5,044	0,037	0,327	0,745	-2,781	3,874
YAĞ DAĞILIMI (SUBKUTAN)	Melatonin	0,075	0,658	0,512	-4,065	8,079	-0,001	-0,009	0,993	-4,037	4,001
YAĞ DAĞILIMI (PREPERİTON)	Melatonin	0,082	0,715	0,477	-7,712	16,358	-0,096	-0,855	0,395	-7,96	3,176
YAĞ DAĞILIMI (VİSSERAL)	Melatonin	0,078	0,683	0,497	-1,077	2,201	-0,064	-0,564	0,574	-2,33	1,302
GLP-1	Melatonin	0,019	0,168	0,867	-0,118	0,14	0,121	1,072	0,287	-0,119	0,397
GHRELİN	Melatonin	-0,104	-0,907	0,367	-9,03	3,377	-0,077	-0,68	0,498	-4,128	2,025

Melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde kontrol grubunda Ürik asit ve kreatinin değerinin yükselmesi melatonin üzerinde yükseltici yönde etki yapmaktadır. Bu etki hasta grubunda anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubunda trigliserid değerinin yükselmesi melatonin üzerinde yükseltici yönde etki yapmaktadır. Bu etki kontrol grubunda anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 29. Metabolik parametrelerin melatonin düzeyi ile ilişkisini gösteren regresyon analizi

		Kontrol					Çalışma				
	Bağımsız Değişken	Std. Beta	t	p	%95 G.A Alt	%95 G.A Üst	Std. Beta	t	p	%95 G.A Alt	%95 G.A Üst
Glukoz	Melatonin	0,035	0,304	0,762	-4,244	5,774	-0,025	-0,22	0,828	-8,94	7,176
İnsülin	Melatonin	0,019	0,165	0,87	-8,827	10,418	-0,131	-1,17	0,246	-10,001	2,599
HOMA-IR	Melatonin	0,04	0,346	0,73	-35,015	49,753	-0,131	-1,17	0,247	-42,943	11,209
HOMA-IR(sınıf)	Melatonin	0,087	0,766	0,446	-52,954	119,08	-0,063	-0,56	0,578	-124,49	69,907

Kreatinin	Melatonin	0,278	2,52	0,014*	62,068	529,62	0,155	1,388	0,169	-118,41	663,17
Ürik asit	Melatonin	0,229	2,055	0,043*	0,853	54,81	0,177	1,589	0,116	-6,74	60,072
ALT	Melatonin	0,083	0,725	0,47	-2,311	4,959	0,145	1,293	0,2	-0,786	3,703
AST	Melatonin	0,122	1,07	0,288	-2,864	9,518	0,09	0,8	0,426	-4,281	10,036
GGT	Melatonin	0,17	1,505	0,136	-0,668	4,801	-0,019	-0,16	0,87	-3,26	2,764
TSH	Melatonin	0,014	0,118	0,906	-37,476	42,191	0,164	1,464	0,147	-13,426	88,034
LDL	Melatonin	0,092	0,803	0,424	-0,698	1,641	0,036	0,314	0,754	-1,278	1,757
HDL	Melatonin	-0,069	-0,6	0,55	-2,83	1,52	0,02	0,174	0,862	-3,844	4,581
Total kolesterol	Melatonin	0,05	0,434	0,665	-0,79	1,231	0,127	1,132	0,261	-0,571	2,077
Trigliserit	Melatonin	0,021	0,183	0,855	-0,766	0,92	0,241	2,192	0,031*	0,074	1,53
Kalsiyum	Melatonin	0,007	0,058	0,954	-89,808	95,173	0,17	1,527	0,131	-27,048	204,9

Melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde kontrol ve obez grupta CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, MC4R RS17782313 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ile melatonin düşüklüğü arasında bağlantı bulunamamıştır.

Tablo 30. Melatonin düzeyi ile genetik polimorfizmlerin ve anket sonuçlarının ilişkisini gösteren regresyon analizi

		Kontrol					Çalışma				
	Bağımsız değişken	Std. Beta	t	p	%95 G.A Alt	%95 G.A Üst	Std. Beta	t	p	%95 G.A Alt	%95 G.A Üst
CLOCK311T/C (mutant+heterozigot)	Melatonin	-0,026	-0,23	0,818	-75,52	59,863	-0,003	-0,027	0,979	-109,29	106,384
CLOCK311T/C (normal+heterozigot)	Melatonin	0,16	1,414	0,161	-18,98	111,903	0,193	1,735	0,087	-12,021	175,15
MC4R RS17782313 (mutant+heterozigot)	Melatonin	-0,156	-1,373	0,174	-110,7	20,367	0,103	0,912	0,365	-55,82	150,166
MC4RRS17782313 (normal+heterozigot)	Melatonin	-0,076	-0,661	0,511	-89,92	45,128	0,025	0,223	0,824	-97,252	121,831
MC4RRS12970134 (mutant+heterozigot)	Melatonin	0,026	0,231	0,818	-59,28	74,82	0,07	0,624	0,535	-65,748	125,739

MC4R_RS_12970134 (normal+heterozigot)	Melatonin	- 0,102	-0,89	0,376	-107,5	41,107	0,058	0,512	0,61	-76,8	129,934
BMAL1RS6486121 (mutant+heterozigot)	Melatonin	0,081	0,711	0,48	-43,19	91,101	- 0,005	-0,04	0,968	- 99,976	96,039
BMAL1RS6486121 (normal+heterozigot)	Melatonin	0,022	0,196	0,845	-60,46	73,657	0,147	1,314	0,193	- 33,209	162,047
M/E Q	Melatonin	0,068	0,595	0,553	-2,613	4,84	- 0,054	-0,48	0,633	-5,692	3,48
M_E_Q_smif	Melatonin	0,119	1,044	0,3	-25,1	80,355	0,004	0,039	0,969	- 60,839	63,298



5. TARTIŞMA

Obezite sağılığı olumsuz etkileyen, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok komorbiditeye sebep olan kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Melatonin sirkadiyen ritmin güçlü endojen eşleyicisi olarak bilinir ve sirkadiyen ritmi lipid metabolizmasına bağlayan anahtar bir hormondur (4). Sirkadiyen ritmin çevresel olarak bozulması, obezite gelişimini etkiler veya hızlandırır; ancak melatonin bu durumu tersine çevirir (6). Birçok çalışmada genel olarak, melatoninin beyaz yağ dokusu aktivitesinin ve lipid metabolizmasının modülasyonunda ve mitokondriyal aktiviteye ek olarak glisemik homeostazda önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, melatonin kahverengi yağ dokusu hacmini ve aktivitesini artırır ve antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri de gösterilmiştir. Melatoninin adiposite azaltımında bir rolü olduğu görülmektedir (110). Melatonin takviyesinin uyku kalitesini iyileştirmedeki etkinliğinin araştırılmasıyla birlikte (111–113) takviyesinin obezite ve içsel metabolik düzensizliklerin tedavisinde de faydalı olduğu öne sürülmüştür (114–118). Sıçanlarda melatoninin lipolizi indüklediği gösterilmiştir (119,120); bu, pinealektomize edilmiş sıçanlarda lipolizin azalması ve lipogenezin artması bulgularıyla daha da doğrulanmıştır (121). Mekanik olarak, melatonin uygulaması yalnızca toplam vücut yağını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda deneysel modellerde daha spesifik olarak karın içi, retroperitoneal, hepatik ve viseral yağı da azaltır (122). Bu bilgilerden yola çıkarak obez ve kontrol grubunda melatonin düzeylerini karşılaştırdık ve melatonin düzeyi ile VKİ, bel çevresi, insülin direnci ve vücut yağ dağılımı ilişkisini araştırdık. Etkilenen melatonin düzeylerinde melatonin düzeylerini veya etkinliğini etkileyebilecek olan dolayısıyla obezite ve ilişkili metabolik sonuçlarına yol açabilecek genetik farklılıkları da incelemeyi amaçladık. Bununla birlikte obezite patogenezinde ve yağ dağılımında etkili olabileceğini düşündüğümüz ghrelin ve GLP-1 düzeylerini de inceledik.

Mantele ve ark. günlük plazma melatonin ritminin obeziteye mi yoksa diyabete mi bağlı olduğunu belirlemek için yaptıkları çalışmada, erişkin erkek obezleri diyabetik olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayırmışlardır. Plazma melatonin düzeyi için, 24 saat boyunca saatlik kan örneği alınmıştır. Diyabetik olmayan obezlerde, diyabetik obezlere ve kontrol grubuna göre daha yüksek plazma melatonin düzeyi bulunmuştur ancak diyabet olmayan obezlerde nokturnal melatonin düzeyinin artış mekanizması belirsizdir. Obezitede artan leptin düzeyinin sempatik inervasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur böylece artan sempatik aktivasyonun aynı zamanda epifiz bezini innerve etmesi sonucu

obezlerde melatonin düzeyinin yükselmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca non diyabetik obez grupta melatonin düzeyiyle VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır (123). Çalışmamızda bu çalışmanın aksine obez grupta melatonin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ancak bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda obez grupta melatonin düzeyi ile VKİ arasında ilişki bulunamamıştır. Aynı zamanda çalışmamızda obez grupta melatonin düzeyi ile bel çevresi ve kilo arasında ilişki bulunamamıştır. Lee ve ark.'nın kız çocuklarında melatonin ve obezite arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, obez kızlarla kontrol grubu arasında idrar 6- sülfatoksi melatonin düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır, melatonin düzeyi ile VKİ ve HOMA-IR arasında korelasyon tespit edilmemiştir (124). Yine Mehmetoğlu ve ark. tarafından, 33 obez hastada kontrol grubuna göre serum melatonin düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ve melatonin düzeyi ile metabolik parametreler arasında korelasyon gösterilmemiştir (125). Kliniğimizde daha önce hipopitüiter, obez ve sağlıklı bireylerde oksitosin, leptin, vaspın ve melatonin düzeylerini karşılaştırmak amacı ile yaptığımız bir çalışmada melatonin düzeyi diğerlerinden farklı olarak obezlerde ve santral diabetes insipidus (SDI) hastalarında düşük saptandı. Ayrıca bu çalışmada SDI'ta insülin direnci ve serum melatoninin arasında negatif korelasyon saptanması, insülin direncinin melatonin üzerinden ilerleyebileceğini düşündürmektedir (126). Çalışmamızda obezlerde serum melatonin düzeyini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulduk ancak serum melatonin düzeyiyle antropometrik, metabolik parametreler ve vücut yağ dağılımı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ayrıca melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde VKİ, bel çevresi, yağ dağılımı, GLP-1 ve ghrelin değerlerinin melatonin düşüklüğünde etkili olmadığını gördük. Çalışmamızı destekleyen Blaicher ve ark.'nın premenopozal kadınlarda melatonin ile hiperandrojenemi, hiperprolaktinemi, hipotiroidi ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada salt obez grupta kontrol grubuna göre daha düşük idrar 6-sülfatoksi melatonin düzeyi gösterilmiştir (127). Ayrıca 2017'de bir meta-analizde melatoninin vücut ağırlığı üzerine hiçbir etkisi bulunmamışken, en son Delpino ve ark.'nın meta analizinde melatoninin plaseboya kıyasla vücut ağırlığını azalttığı bulunmuştur (128). Bu veriler de çalışmamızda benzer şekilde obezitede melatonin düzeylerinin düştüğünü desteklemektedir. Ancak bu çalışmalarda melatonin düzeyi ile vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkiye bakılmamıştır. Çalışmamızda obezlerde melatonin düzeylerinin belirgin düşük olduğunu gösterdik, ancak korelasyon ve regresyon analizi sonuçlarımıza göre bu obezlerdeki yağ dağılımı ile ilişkili gözüküyor.

Obez kişilerde bağırsaktan GLP-1 salgılanması bozulmuş gibi görünmektedir ve bu da obezitenin patofizyolojisinde bir rol oynadığını düşündürmektedir (129). Obezitenin GLP-1 salgılanmasını nasıl düşürdüğü bilinmemektedir, ancak kilo alımına eşlik eden insülin direnci de bozulmuş GLP-1 salgılanmasına neden olur (130). Stinson ve arkadaşları açlık GLP-1'in aşırı kilolu/obez çocuklarda ve ergenlerde daha yüksek olduğunu ve 4000'den fazla denekten oluşan kesitsel bir çalışmada kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (131). Ayrıca, GLP-1 seviyelerinin vücut ağırlığını korumak için vücut ağırlığı artışına karşı koymak için doğal olarak artması da mümkündür. Bu çalışmanın aksine çalışmamızda obez grupta GLP-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Kontrol ve obez grubunda yaş, kilo, VKİ ve bel çevresi ile GLP-1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Obez grubunda ise GLP-1 ve ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde ($r=0,284$) korelasyon bulduk. Bu çalışmadaki temel amacımız obezite ve ilişkili metabolik sorunlarda melatoninin rolünü araştırmaktır, bu bağlamda GLP-1'in bununla ilişkisini araştırdık ancak etkilenmiş melatonin düzeylerinde GLP-1 ile ilişki bulamadık.

Verdich ve arkadaşları obez ve zayıf erkek bireylerde GLP-1 ve GIP öğünle indüklenen yanıtını karşılaştırmak ve obez bireylerde önemli bir kilo kaybının etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmaya, 19 diyabeti olmayan obez ve 12 zayıf erkek katılımcı dahil etmişler ve tüm obez denekler, ortalama 18,8 kg (95% CI 14,4--23,2) sabit kilo kaybından sonra yeniden muayene edilmiş. Çalışmanın sonuçları şiddetli obez kişilerde azalmış postprandial GLP-1 yanıtına ilişkin önceki bulguları doğruladı. Kilo kaybının ardından, obez kişilerdeki GLP-1 yanıtının, obez ve zayıf kişiler arasındaki bir seviyeye yükseldiği gösterildi (132). Bu veriler de çalışmamızda benzer şekilde obezitede GLP-1 düzeylerinin düştüğünü desteklemektedir. Yakın zamanda Akoumianakis ve ark. tarafından GLP-1 analoglarının yağ dağılımına etkisini araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada visseral, subkutan, epikardiyal, karaciğer ve toplam yağ oranına ve bel kalça oranına bakılmış ve GLP-1 analog tedavisinin toplam yağ oranını azalttığı ve bu yolla metabolik, obeziteyle ilişkili hastalıklarla mücadelede önemli rollere sahip olduğunu göstermişlerdir (133). Çalışmamızda bu verilerin aksine GLP-1 düzeyleri ile visseral, subkutan ve preperitoneal yağ dağılımları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Ancak çalışmamızda katılımcılarda kilo verme sonrasında bir değerlendirme yapılmamıştır.

Ghreltin, hipotalamusta ve ekstra hipotalamik alanlarda bol miktarda ifade edilen ghreltin reseptörü aracılığıyla beslenme davranışını, yağlanmayı ve glikoz homeostazını düzenler. Ghreltin metabolizmanın çok yönlü bir düzenleyicisidir. Ghreltin, kısa vadede iştahı uyatarak ve uzun vadede vücut ağırlığını ve yağlanmayı artırarak enerji dengesini düzenler (16). Peptit hormonu ghreltinin enjeksiyonu farelerde ve insanlarda yiyecek alımını uyarır. Ancak ghreltin olmadan doğan farelerde iştahta önemli bir kayıp görülmez. Bu paradoks, ghreltin olmadan doğan farelerde ya bir telafinin geliştiğini ya da ghreltinin iştah kontrolü için gerekli olmadığını gösterir. Bu olasılıkları ayırt etmek için, McFarlane ve ark. ghreltin salgılayan hücrelerde difteri toksin reseptörünü ifade eden transgenik fareler (Ghrl-DTR) üretti. Erişkinlikte difteri toksininin enjeksiyonu ghreltin hücrelerini yok etti ve plazma ghreltin in %80-95 oranında azaldı. Ghreltin hücresi yok edilen farelerde iştah veya vücut ağırlığı kaybı görülmedi ve yüksek yağlı diyetle direnç gösterilmedi (134). Daha önceden Tschöp ve arkadaşları tarafından ghreltinin insan obezitesinin patogenezindeki olası rolünü araştırmak için yapılan çalışmada 15 Kafkasyalı ve 15 Pima Kızılderilisinde vücut kompozisyonu (çift X-ışını emilimiyle) ve açlık plazma ghreltin konsantrasyonlarını (radyoimmünoassay) ölçmüşler. Açlık plazma ghreltin vücut yağ yüzdesi , açlık insülin ve leptin konsantrasyonlarıyla negatif korelasyon göstermiş ve plazma ghreltin konsantrasyonu obez Kafkasyalılarda zayıf Kafkasyalılara göre daha düşük bulunmuş. Ayrıca açlık plazma ghreltin, obezite prevalansı çok yüksek bir popülasyon olan Pima Kızılderililerinde Kafkasyalılara göre daha düşük bulunmuş . Bu sonuçların, açlık plazma insülin konsantrasyonuna göre ayarlandıktan sonra değişmediği görülmüş (135). Bu çalışmaların aksine çalışmamızda ghreltin düzeyleri obezlerde kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Ghreltin ile melatonin, GLP-1 , vücut yağ dağılımı, bel çevresi, VKİ ve diğer metabolik faktörler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bunun yanı sıra Paik ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada , genetik bir bozukluktan kaynaklanan ve aşırı iştah ve obezite ile karakterize bir sendrom olan Prader-Willi sendromunda, plazma ghreltin konsantrasyonları sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (136). Ayrıca Gupta ve ark. yakın zamanda obezite ve diyabet için bir tedavi olarak ghreltin ve ghreltin sistemini oluşturan diğer proteinleri hedefleme potansiyeline odaklandıkları çalışmanın sonuçlarına dayanarak plazma ghreltinini düşürmek, plazma karaciğerle zenginleştirilmiş antimikrobiyal peptit 2 (LEAP2)'yi yükseltmek, ghreltin reseptörü (GHSR) aktivitesini engellemek ve/veya obezite ve diyabeti tedavi etme aracı olarak desasil-ghreltin sinyallemesini yükseltmek için etki eden ilaç sınıflarının daha fazla araştırılmasını ve geliştirilmesini önermişlerdir(137).

Literatürde obez hastaların ghrelin düzeyinin düşük olması, zayıf kontrol grubuna göre pozitif enerji dengesinde olmasına bağlanmıştır (138). Ayrıca ghrelin tarafından iştah uyarımının yalnızca suprafizyolojik plazma seviyelerinde meydana geldiği bildirilmiştir (134). On iki hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenme, arkuat nöropeptid Y (NPY)/agouti ilişkili protein (AgRP) nöronlarında ghrelin direncine neden olur. Ayrıca diyetteki yağ oranının ve beslenme tipinin ghrelin seviyesini etkilediği görülmüştür, çalışmamız ve literatürdeki çelişkinin nedeni katılımcılar arasındaki beslenme farklılıkları ve kontrol grubumuzun yaş olarak obez grubuna göre anlamlı olarak düşük olması olabilir. Ancak bu mekanizmanın netleşmesi ve çalışmamızla literatürdeki çelişkiyi netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bagheri ve ark. Ergenlik öncesi çocuklarda serum ghrelin düzeyleri ve vücut kompozisyonunun cinsiyete bağlı endekslerini incelemek için yaptıkları kesitsel bir çalışmada 6-10 yaşlarındaki 57 erkek ve 54 kız çocuğunun ghrelin seviyelerini ölçmüşler ve yağ kütlesi (FM) ve yağsız kütle (FFM), vücut kompozisyon analizörü ile incelemişler ve erkeklerde incelenen FM ve FFM indekslerinin hiçbirisi ghrelin seviyeleri ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmemiştir. Ancak kızlarda ghrelin konsantrasyonları FM (yağ kütle indeksi) ve FFM (yağsız kütle indeksi) ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiş ve yaş, fiziksel aktivite, uyku ve diyet alımı ayarlandıktan sonra FFM ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiş. Sonuç olarak, ghrelin in kızlarda çocukluk döneminde vücut kompozisyonunun cinsiyete bağlı farklılıklarını etkileyebileceğini göstermişlerdir (139). Çalışmamızda bu verilerin aksine ghrelin düzeyleri ile visseral, subkutan ve preperitoneal yağ dağılımları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Çalışmamızda vücut yağ dağılımına USG ile bakılmış ve cinsiyet ayrımı yapılmamıştır, ayrıca katılımcılarımız erişkin yaş grubundadır. Bu sebepler sonuçların farklılığında etken olabilir.

MC4R melatonin reseptörüdür; bazı çalışmalar, melatoninin hipotalamustaki MC4R üzerinde etki ederek fizyolojik bir tokluk hissi yaratabileceğini ve böylece iştah üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir (79). Melanocortin-4 reseptörünün (MC4R) doğuştan eksikliği erken başlangıçlı obezite ve ortalamadan daha uzun boy ile ilişkilendirilmiştir (48,49). MC4R yakınındaki yaygın varyantlar hem çocuklar hem de yetişkinlerde artan VKİ ile ilişkili bulunmuştur (50). Bu gendeki heterozigot mutasyonların bazı çalışmalarda (48,51) ancak tüm çalışmalarda (52) değil, çocukluk çağında şiddetli obezitenin en yaygın monogenik nedeni olduğu bildirilmiştir. Yakın

zamanda Keping yu ve ark. yaptığı bir meta analizde mutasyona uğramış MC4R rs17782313 ün daha yüksek obezite riski ile ilişkili olduğunu gösterdiler (140). Rahati ve ark. yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada MC4R rs17782313 CC genotipi ile yüksek yağ ve enerji alımı, duygusal yeme, yüksek iştah, yüksek kortizol ve ghrelin düzeyleri ile birlikte aşırı stres arasındaki etkileşimlerin kilolu/obez kişilerde VKİ üzerinde etkili olabileceğini gösterdiler. Bu çalışmanın sonuçları, özellikle obez kişilerde, minör alel taşıyıcılarında yüksek ghrelin seviyeleri ve düşük GLP-1 seviyeleri ile yüksek iştah seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. CC genotipinin taşıyıcılarında yüksek iştah seviyeleri ve CC genotipinin taşıyıcılarında yüksek ghrelin seviyeleri obezite riskini arttırmıştır (141). Magno ve ark yakın zamanda morbid obez kadınlarda MC4R rs17782313 polimorfizminin plazma ghrelin, leptin, IL 6 ve TNF α konsantrasyonları, besin alımı ve yeme davranışları ile ilişkisini incelemek için yaptıkları çalışmada MC4R rs17782313 polimorfizminde C-aleli taşıyıcılarının yüksek plazma ghrelin seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Polimorfizmi olan kadınlarda ghrelin düzeyleri yemek sonrası artmış ve açlık ve tokluk hisleri değişmeden kalmıştır (94). Wei ve ark. yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada Çin'de izole bir azınlık olan Maonan etnik grubunda obezite riski üzerindeki MC4R rs17782313, rs476828 ve rs12970134 SNP'lerini, haplotiplerini ve gen-çevre etkileşimlerini test etmiş ve MC4R rs17782313C, rs476828C ve rs12970134A'nın minör alel frekansı obezitede kontrol gruplarına göre daha yüksek bulmuşlardır (142). Çalışmamızda MC4R rs17782313 ün TA varyantını obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk ancak obez ve kontrol grubunda MC4R RS17782313 polimorfizmleri ile melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Kontrol ve obez grubunda MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki bulamadık ayrıca bu gen polimorfizmi ile vücut yağ dağılımı arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Ayrıca bu gen polimorfizmi ile sabahçılık akşamcılık arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Obez ve kontrol grubunda MC4R rs12970134 polimorfizm sıklığı arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Referans çalışmanın birincil bulgusu MC4R rs17782313'in gıda alımı, davranış, hormonal belirteçler ve vücut ağırlığı arasındaki bağlantıyı değiştirme yeteneğine sahip olmasıdır. Bu çalışmada yüksek enerji ve yağ alımı, artan iştah, stres, duygusal yeme, ghrelin, kortizol ve düşük protein ve fiziksel aktivite alımı ile MC4R rs17782313'ün C aleli olan deneklerin daha fazla vücut ağırlığı vardı. Ancak MC4R rs17782313'ün biyolojisini ve davranışsal ve hormonal faktörler ile obezite derecesi arasındaki ilişkiye olan etkisini

açıklığa kavuşturmak için klinik düzeyi de içeren ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (141). Çalışmamızda bu polimorfizm ile ghrelin düzeyi ve VKİ arasında ilişki bulamadık, ayrıca sabahçılık akşamılık arasındada ilişki bulamadık bunun sebebi farklı etnik kökenler, buna bağlı çeşitli toplumsal davranışlar ve çalışmamızda fiziksel aktivite düzeyi, stres ,yeme davranışları ve tüketilen gıda içeriğine bakamamış olmamız olabilir. Literatürde bu gen polimorfizmleri ile melatonin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde kontrol ve obez grupta MC4R RS17782313 ve gen polimorfizmi ile melatonin düşüklüğü arasında bağlantı bulunamamıştır. Bu reseptör polimorfizmlerinin hangi mekanizma ile obeziteye sebep olduğunu bulabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Dolayısıyla MC4R rs17782313 polimorfizmlerinin obezite oluşumu veya patogeneze katkısı vardır ancak bunu melatonin, GLP-1 ve ghrelin seviyelerini veya yağ dağılımının etkilemeden yapmaktadır. Ayrıca obeziteye sebep olsa da vücut yağ dağılımını etkilememektedir. MC4R rs12970134 polimorfizmleri ise çalışmamızda obezite ile ilişkili bulunmamıştır.

İnsan CLOCK genindeki 3'-yan bölgesinde 3111 T/C (rs1801260) (DNA dizisinin Timin-Sitozin nükleotid ikamesi Pozisyonu 3111) başlıklı tek bir nükleotid polimorfizmi tespit edildi (143). Önceki bir çalışma, 3111 C aleli için heterozigot veya homozigot olan kişilerin TT genotipi olanlara göre akşam tercihi ve obez olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (144–146). Ancak çalışmamızda CLOCK311T/C RS1801260 polimorfizmi sıklığında obez ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanamamıştır. Ayrıca çalışmamızda CLOCK311T/C RS1801260 polimorfizmi ile sabahçılık akşamcılık arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Ivana Skrlec ve ark. tarafından yakın zamanda sirkadiyen ritm genlerinin genetik varyasyonlarının metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilişkisini incelemek için yapılan bir meta- analizde CLOCK RS1801260 (T3111C) polimorfizmi, farklı metabolik sendrom risk faktörlerindeki ve çeşitli diyetlerdeki metabolik sendrom hastalarındaki işlevi açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. CLOCK geninde insan metabolik sendrom fenotipleri ile bağlantılı olduğu tanımlanan ilk polimorfizmdir (147). Bununla birlikte, bazı çalışmalar rs1801260 polimorfizmi ve metabolik sendrom duyarlılığı arasında dikkate değer bir ilişki gözlemlerse de, mevcut meta-analiz genel metabolik sendrom riski ile bir ilişki bulamamıştır. Buna karşılık, CLOCK rs1801260

polimorfizmi belirli alt gruplarla ilişkilendirilmiştir ve bu da metabolik sendrom riski için olası bir prognostik biyobelirteç olabileceğini ima etmektedir (148). Çalışmamızda metabolik sendrom komponentlerinden bel çevresi ile CLOCK RS1801260 polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır.

Sara Rahati ve ark. yakın zamanda CLOCK 3111 T/C SNP ile obezite arasındaki daha önce bildirilen ilişkiyi açıklayabilecek davranışsal (uyku süresi, yemek zamanlaması, diyet alımı, iştah ve kronobiyolojik özellikler) ve hormonal (plazma ghrelin ve Glucagon benzeri peptid-1 konsantrasyonları) faktörleri araştırmak için yaptığı çalışmada obez grupta ve toplam popülasyonda VKİ, bel çevresi ve fiziksel aktivite (FA) ortalamalarının TT genotipinde CT ve CC genotipindeki bireylere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koydu. Tüm çalışmalarda rs1801260 genotipleri ile kronotip arasında anlamlı bir fark vardı, TT genotipli kişiler erken uyuyanlardı ve MEQ skorları CC ve CT genotipli olanlara göre daha yüksekti ($P < 0,05$). Bu arada, TT genotipli deneklerin CC genotipli olanlara kıyasla gün içinde anlamlı derecede daha uzun uyku süreleri vardı. Ayrıca, obez CC genotipli bireylerde ghrelin hormon düzeyi TT genotipli bireylere göre 0,6 ng/ml daha yüksekti. Toplam popülasyonda ve CC genotipli obez bireylerde GLP-1 hormon düzeyi TT genotipli bireylere göre sırasıyla 11,15 ve 22,5 pg/ml daha düşüktü. Bu çalışmaya göre hem kronotip hem de genotip obezite ile ilişkilidir, ancak genotipin obezite olasılığı üzerinde kronotip ten çok daha güçlü bir etkisi vardır. Ayrıca, bu çalışmanın ilginç sonuçlarından biri de araştırma faktörlerinin CLOCK polimorfizmi ile ilişkisinde VKİ'nin rolüdür. Aşırı kilolu kişilerde, CC genotipinin uyku süresi hariç, besin alımı ve davranışsal faktörlerle ilişkisi vardı. Obez kişilerde, CC genotipinin besin alımı ve davranışsal faktörlerle ilişkisi vardı, ayrıca uyku süresi, ghrelin ve GLP-1 hormonları ile de anlamlı bir ilişkisi vardı. Bu yeni bulgu, bireylerin genetik özelliklerine ve VKİ'ye göre tasarlanmış kilo verme programlarında en fazla etkiyi görmek için dikkate alınmalıdır. Çalışmanın sonuçları, CLOCK lokusunun (rs1801260) uyku süresinin azalması, akşam tipi ve plazma ghrelin gibi iştah düzenleyiciler gibi obeziteyle ilişkili davranışları etkilediği fikrini desteklemektedir (105). Çalışmamızda CLOCK3111T/C RS1801260 polimorfizmi ile GLP-1, ghrelin, melatonin düzeyleri, antropometrik ve metabolik parametreler arasında ilişki bulamadık. Dolayısıyla genotip fenotip ilişkisini ortaya koyacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ruiz Lozano ve ark. akşam kronotipinin, şiddetli obez kişilerde daha yüksek obezite ve bariatrik cerrahiden sonra daha düşük kilo kaybı ile ilişkili olduğunu, ek olarak, sirkadiyen tercihlerin obezite için CLOCK 3111 T/C ile etkileşime girdiğini, özellikle risk aleli C taşıyıcıları arasında akşam tipleri sabah tiplerine göre daha yüksek vücut ağırlığı gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sirkadiyen ve genetik değerlendirme, bariatrik cerrahi geçiren kişilerde kişiye özel kilo kaybı önerileri sağlayabilir (104). Garulet ve ark. CLOCK 3111 T/C SNP ile kilo kaybı arasında bir ilişki bulmuştur. Bu çalışmada minör C alelini taşıyan denekler, TT deneklerine kıyasla önemli ölçüde daha az kilo kaybetti ve taşıyıcı minör alel (C) olanlarda taşıyıcı olmayanlara (TT) göre daha yüksek olan CLOCK 3111 T/C ile plazma ghrelin seviyeleri arasında anlamlı ilişkiler buldular. Dahası, C taşıyıcıları arasında ghrelin ile kilo kaybı arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon da gözlemlendi. Bu akşam tercihi, C taşıyıcıları arasında daha düşük fiziksel aktiviteye ve kilo kaybına karşı dirençte katkıda bulunabilir. Gerçekten de, minör alel C taşıyıcıları arasında akşam tercihi ve fiziksel aktivite arasında ters ve önemli bir korelasyon bulundu (149). Çalışmamızda bu çalışmaların aksine kontrol ve obez grupta CLOCK311T/C RS1801260 polimorfizm sıklıkları arasında anlamlı farklılık saptamadık ve bu polimorfizmin hormonal ve davranışsal parametrelerle arasında ilişki bulamadık. Ayrıca bu gen polimorfizmleri ile sabahçılık akşamcılık arasında anlamlı ilişki bulamadık. Bunun sebebi farklı etnik kökenler, farklı ölçüm yöntemleri olabilir. CLOCK311T/C RS1801260 ile sirkadiyen ritm ve hormonal parametrelerinin ilişkisinin gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Zhengmei Fang ve ark. tarafından Çin'de yapılan bir çalışma, BMAL 1'in genetik lokusunda bulunan gen varyantlarının gençlik genel/santral obezitesi ve kantitatif karakterleri üzerindeki etkisini değerlendirdi. Bu çalışmada rs6486121 varyantlarının genotipleri ile genel obezite arasında değil, artmış santral obezite riski arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiş ve BMAL1 rs6486121 polimorfizminin Çinli genç popülasyonda merkezi obezite riski için öngörücü bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (150). Bu çalışmanın aksine çalışmamızda obez ve kontrol grupta BMAL1 rs6486121 gen polimorfizm sıklıkları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Ayrıca melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri ile bu polimorfizmler arasında anlamlı korelasyon saptamadık.

Vücut yağ dağılımı çok önemlidir çünkü visseral adipositler metabolik olarak daha aktiftirler, bu da insülin direncinin gelişmesine yol açabilir ve tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkilidir. Ayrıca daha yüksek VAT/SAT oranları, VKİ ve KDV içeriğinden bağımsız olarak artan metabolik ve kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilebilir. Yapılan çalışmalarda, bir melatonin reseptörü olan MC4R geni yakınında araştırılan bazı SNP lerin vücut yağ dağılımı ve bazılarının vücut yağ içeriği ile ilişkili olduğu gösterilmiş (7,8). Literatürde CLOCK, BMAL1 VE MC4R gen polimorfizmleri ve vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Adamska-Patrano ve ark. yaptıkları çalışmada MC4R geninin ortak tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP ler) yiyecek tercihlerini, fiziksel aktiviteyi, vücut yağ içeriğini ve dağılımını ve açlık ve tokluk enerji harcamasını ve substrat kullanımını etkileyip etkilemediğini araştırdılar. Bu çalışmada toplam vücut yağ içeriği, viseral (VAT) ve subkutan yağ dokusu (SAT) ölçümleri ve günlük fiziksel aktivite ve diyet alımı analizi yapılan 927 denekte daha önce tanımlanmış MC4R SNP'leri olan rs17782313, rs633265, rs1350341, rs12970134 genotiplendirilmiş. Çalışmada, MC4R geninin yakınındaki araştırılan tüm SNP'lerin vücut yağ dağılımıyla ve bazılarının vücut yağ içeriğiyle ilişkili olduğunu gösterilmiş. RS17782313'te C alelini taşıyan erkeklerde daha yüksek viseral yağ birikimi fark etmişler ve en yüksek VAT homozigot deneklerde gözlemlenlenmiş. C alel taşıyıcıları ayrıca önemli ölçüde daha yüksek VAT/SAT oranı göstermiş, bu da vücut yağının daha fazlasının viseral olarak depolandığı anlamına geliyor. İlginç olan, bu yaygın SNP ile VKİ, WHR ve toplam vücut yağ içeriği arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen rs17782313 ile vücut yağ dağılımı arasında ilişki fark etmişler. Qi ve ark. (151) ve Zobel ve ark. (152), MC4R genine yakın rs17782313'ün daha yüksek VKİ ile ilişkili olduğunu göstermiş, ancak bu çalışmada gözlemlenmemiş, belki de çok küçük çalışma örneği nedeniyle. RS12970134'teki genetik varyantlara bağlı olarak verileri analiz edildiğinde, alelin homozigot taşıyıcılarının en yüksek VKİ, toplam vücut yağ kütlesi, iç ve deri altı yağ içeriği ve VAT/SAT oranını gösterdiği kaydedilmiş. Sonuçlar, rs12970134'ün minör A allelinin aşırı kilo, obezite, morbid obezite ve abdominal obezite ile ilişkili olduğunu gösteren Zobel ve ark. (152) bulgularıyla tutarlı bulunmuş (77). Çalışmamızda MC4R RS 17782313 TA varyantı obez grupta anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ancak bu polimorfizm ile VKİ, bel çevresi ve vücut yağ dağılımı arasında anlamlı ilişki bulamadık. Bunun sebebi referans çalışmalarla olan vücut yağ dağılımı ölçümü metodu farklılığı olabilir.

Özetle melatoninin obezite patogenezinde yeri ve etkisinin olup olmadığı, varsa hangi mekanizma ile obeziteye katkıda bulunduğunu aydınlatmak amacı ile yaptığımız çalışmada, beklediğimiz gibi obez grupta melatoninin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğunu bulduk. Ayrıca MC4R RS 17782313 polimorfizmlerini beklediğimiz şekilde obez grubunda daha sık bulduk ancak bu polimorfizm ile ne melatonin düzeyi ne vücut yağ dağılımı arasında ilişki bulamadık. Bu veriler bize bu polimorfizmin ve melatoninin obezite ile ilişkili olduğunu ancak mekanizmasının ne birbirleriyle ne de vücut yağ dağılımı, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri ile ilişkisi olmadığını düşündürdü. CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı farklılık bulamadık. Ayrıca bu gen polimorfizmleri ve melatonin, GLP-1, ghrelin düzeyleri arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptamadık. Yine bu gen polimorfizmleri ve vücut yağ dağılımı arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Dolayısıyla bu polimorfizmlerin obezitede katkısı olmadığını gördük. Ayrıca bu da bize melatonin in obezite patogenezindeki yerinin bu yollarla ilişkili olmadığını düşündürdü. GLP-1 düzeyleri obez grubundaki katılımcılarda kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Literatürdeki bazı çalışmalar sonuçlarımızla çelişmektedir. Literatürde obezlerde yüksek GLP-1 düzeyi artan kiloya karşı koruyucu mekanizma olarak yorumlanmıştır. Ancak literatürdeki bazı çalışmalar kilo kaybının ardından GLP-1 düzeyinin zayıf kişilerdeki düzeyine yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca GLP-1 agonistlerinin obezite tedavisinde kullanılması verilerimizi desteklemektedir. Çalışmamızda ghrelin düzeyi ise obez grubundaki katılımcılarda kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Ghrelinin obezite patogenezindeki yerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Morning/evening questionnaire testine göre nötr olarak değerlendirilen katılımcıların oranını, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulduk. Obes grubundaki orta derecede sabahçı katılımcıların oranını kontrol grubundakilere oranla anlamlı derecede yüksek bulduk. Ayrıca obez grupta yağ dağılımı sabahçılık durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir. Orta derecede sabahçı kişilerin subkutan yağ dağılımı nötr olan kişilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak melatonin ile anket sonuçları ve yağ dağılımı arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Ayrıca melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde kontrol ve obez grupta CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, MC4R RS17782313 ve BMAL1

6. SONUÇLAR

1. Obez grubunda kontrol grubuna göre yaş, kilo, VKİ, bel çevresi ve subkutan, preperiton, visseral yağ dağılımları anlamlı oranda daha yüksek bulundu.
2. Obez grubunda kontrol grubuna göre glukoz, insülin, HOMA-IR, ürik asit, ALT, GGT, LDL ve trigliserid değerleri anlamlı oranda yüksek bulundu.
3. HDL değeri kontrol grubunda obez gruba göre anlamlı oranda yüksek bulundu.
4. Melatonin ve GLP-1 düzeyleri obez grubundaki katılımcılarda kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
5. Ghrelin düzeyi ise obez grubundaki katılımcılarda kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
6. CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır.
7. MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri arasında obez ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır . MC4R RS17782313 'ün TA varyantı obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Kontrol grubunda ise TT ve AA varyantı obez grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek gözlemlenmiştir.
8. Morning/evening questionnaire testine göre nötr olarak değerlendirilen katılımcıların oranı, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Obez grubundaki orta derecede sabahçı katılımcıların oranı kontrol grubundakilere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
9. Kontrol ve obez grubunda yaş, kilo, VKİ ve bel çevresi ile melatonin, GLP- 1 ve ghrelin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
10. Kontrol ve çalışma grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri ile yağ dağılımı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
11. Kontrol grubunda Melatonin değeri ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
12. Kontrol grubunda GLP-1 değeri ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

13. Kontrol grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeylerinin diğer metabolik parametrelerle arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
14. Obez grubunda ghrelin değeri ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
15. Obez grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeylerinin diğer metabolik parametrelerle arasında ilişki bulunamamıştır.
16. Kontrol grubunda GLP 1 değeri ve anket sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.
17. Kontrol grubunda melatonin ve GLP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
18. Kontrol grubunda GLP-1 ve ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.
19. Obez grubunda ise GLP-1 ve ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.
20. Kesinlikle akşamcı, orta derece akşamcı, nötr ve orta derece sabahçı katılımcılar arasında kontrol ve obez grubunda melatonin, GLP-1 ve ghrelin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
21. CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, MC4R RS17782313 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ve melatonin, GLP-1, ghrelin arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.
22. Kontrol ve obez grubunda BMAL1 RS 648121 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
23. Kontrol ve obez grubunda MC4R RS12970134 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
24. Kontrol ve obez grubunda MC4R RS17782313 gen polimorfizmleri ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
25. Kontrol grubunda CLOCK311T/C RS1801260 gen polimorfizmleri ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

26.CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, MC4R RS17782313 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ve vücut yağ dağılımı arasında obez ve kontrol grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

27.Kontrol grubunda ve obez grupta genetik polimorfizmler ile anket sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

28.Obez grupta yağ dağılımı sabahçılık durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir. Orta derecede sabahçı kişilerin subkutan yağ dağılımı nötr olan kişilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

29.Kontrol ve obez grubunda VKİ ve bel çevresi ile anket sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

30. Melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde VKİ, bel çevresi, yağ dağılımı, GLP-1 ve ghrelin değerlerinin melatonin düşüklüğünde etkili olmadığını bulduk.

31. Melatonin düşüklüğüne sebep olabilecek faktörleri incelemek için yaptığımız regresyon analizinde kontrol ve obez grupta CLOCK T/C RS1801260, MC4R RS12970134, MC4R RS17782313 ve BMAL1 RS6486121 gen polimorfizmleri ile melatonin düşüklüğü arasında bağlantı bulunamamıştır.

7.KAYNAKÇA

1. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Obezite Tanı ve Tedavi kılavuzu, 53, 2019.
2. Tan DX, Hardeland R, Back K, Manchester LC, Alatorre-Jimenez MA, Reiter RJ. On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptamine: comparisons across species. *J Pineal Res.* 2016 Aug;61(1):27–40.
3. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 25;23(1):218.
4. Li Y, Ma J, Yao K, Su W, Tan B, Wu X, et al. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. *J Pineal Res.* 2020 Oct 7;69(3).
5. Tan X, Ciuculete D -M., Schiöth HB, Benedict C. Associations between chronotype, *MTNR1B* genotype and risk of type 2 diabetes in UK Biobank. *J Intern Med.* 2020 Feb 6;287(2):189–96.
6. Vinogradova I, Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens. *Biogerontology.* 2013 Aug 20;14(4):401–9.
7. Podyma B, Sun H, Wilson EA, Carlson B, Pritikin E, Gavrilova O, et al. The stimulatory G protein Gs α is required in melanocortin 4 receptor–expressing cells for normal energy balance, thermogenesis, and glucose metabolism. *Journal of Biological Chemistry.* 2018 Jul;293(28):10993–1005.
8. Razquin C, Marti A, Martinez JA. Evidences on three relevant obesogenes: *MC4R* , *FTO* and *PPAR γ* . Approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Jan;55(1):136–49.
9. Ghamari-Langroudi M, Digby GJ, Sebag JA, Millhauser GL, Palomino R, Matthews R, et al. G-protein-independent coupling of MC4R to Kir7.1 in hypothalamic neurons. *Nature.* 2015 Apr 2;520(7545):94–8.
10. Kohlsdorf K, Nunziata A, Funcke JB, Brandt S, von Schnurbein J, Vollbach H, et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes.* 2018 Sep 27;42(9):1602–9.
11. Berglund ED, Liu T, Kong X, Sohn JW, Vong L, Deng Z, et al. Melanocortin 4 receptors in autonomic neurons regulate thermogenesis and glycemia. *Nat Neurosci.* 2014 Jul 8;17(7):911–3.
12. Ivanov DO, Evsyukova II, Mazzocchi G, Anderson G, Polyakova VO, Kvetnoy IM, et al. The Role of Prenatal Melatonin in the Regulation of Childhood Obesity. *Biology (Basel).* 2020 Apr 5;9(4):72.
13. Grill HJ. A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity. *Endocrinology.* 2020 Aug 1;161(8).
14. Krieger JP. Intestinal glucagon-like peptide-1 effects on food intake: Physiological relevance and emerging mechanisms. *Peptides (NY).* 2020 Sep;131:170342.

15. Micioni Di Bonaventura E, Botticelli L, Del Bello F, Giorgioni G, Piergentili A, Quaglia W, et al. Assessing the role of ghrelin and the enzyme ghrelin O-acyltransferase (GOAT) system in food reward, food motivation, and binge eating behavior. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105847.
16. Al Massadi O, López M, Tschöp M, Diéguez C, Nogueiras R. Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends Neurosci.* 2017 Mar;40(3):167–80.
17. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402–24.
18. Thompson WG, Cook DA, Clark MM, Bardia A, Levine JA. Treatment of Obesity. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):93–102.
19. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017 Aug 1;38(4):267–96.
20. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2002 Feb 21;346(8):591–602.
21. Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet.* 2005 Oct;366(9492):1197–209.
22. Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans. *Endocr Rev.* 2006 Dec 1;27(7):710–8.
23. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, Visceral Obesity, and Metabolic Complications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov 17;1083(1):77–110.
24. James WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med.* 2008 Apr 28;263(4):336–52.
25. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, et al. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary. *World Health Organization*, 2007.
26. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol.* 2006 May 3;329(8):570–7.
27. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct 1;6(10):772–83.
28. Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut–brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Aug;28(4):559–71.
29. Holtmann G, Talley NJ. The stomach–brain axis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Dec;28(6):967–79.
30. Perreault L., Rosenbaum M. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology. *UpToDate*. Accessed January 09, 2025 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/obesity-genetic-contribution-and-pathophysiology>

31. Koepp GA, Moore GK, Levine JA. Chair-based fidgeting and energy expenditure. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2016 Sep 1;2(1):e000152.
32. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec 1;86(12):5992–5992.
33. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016 Jan 12;73(1):147–62.
34. Tilg H, Adolph TE. Influence of the human intestinal microbiome on obesity and metabolic dysfunction. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Aug;27(4):496–501.
35. Jastroch M, Ussar S, Keipert S. Gut Microbes Controlling Blood Sugar: No Fire Required! *Cell Metab*. 2020 Mar;31(3):443–4.
36. Barrenetxe J, Delagrangé P, Martínez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem*. 2004 Mar;60(1):61–72.
37. Gao T, Wang Z, Dong Y, Cao J, Lin R, Wang X, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res*. 2019 Aug 12;67(1).
38. Ren W, Wang P, Yan J, Liu G, Zeng B, Hussain T, et al. Melatonin alleviates weanling stress in mice: Involvement of intestinal microbiota. *J Pineal Res*. 2018 Mar 20;64(2).
39. Yin J, Li Y, Han H, Ma J, Liu G, Wu X, et al. Administration of Exogenous Melatonin Improves the Diurnal Rhythms of the Gut Microbiota in Mice Fed a High-Fat Diet. *mSystems*. 2020 Jun 30;5(3).
40. Hong F, Pan S, Xu P, Xue T, Wang J, Guo Y, et al. Melatonin Orchestrates Lipid Homeostasis through the Hepatointestinal Circadian Clock and Microbiota during Constant Light Exposure. *Cells*. 2020 Feb 20;9(2):489.
41. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Curr Opin Genet Dev*. 2018 Jun;50:86–95.
42. Bouchard C, Tremblay A. Genetic Influences on the Response of Body Fat and Fat Distribution to Positive and Negative Energy Balances in Human Identical Twins. *J Nutr*. 1997 May;127(5):943S–947S.
43. Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, et al. Environment and Obesity in the National Children’s Study. *Environ Health Perspect*. 2009 Feb;117(2):159–66.
44. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O’Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004 Mar 30;101(13):4531–6.
45. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin KM, et al. Biologically Inactive Leptin and Early-Onset Extreme Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 1;372(1):48–54.

46. Funcke JB, Moepps B, Roos J, von Schnurbein J, Verstraete K, Fröhlich-Reiterer E, et al. Rare Antagonistic Leptin Variants and Severe, Early-Onset Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jun 15;388(24):2253–61.
47. Funcke JB, Moepps B, Roos J, von Schnurbein J, Verstraete K, Fröhlich-Reiterer E, et al. Rare Antagonistic Leptin Variants and Severe, Early-Onset Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jun 15;388(24):2253–61.
48. Lubrano-Berthelie C, Le Stunff C, Bougnères P, Vaisse C. A Homozygous Null Mutation Delineates the Role of the Melanocortin-4 Receptor in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2028–32.
49. Savastano DM, Tanofsky-Kraff M, Han JC, Ning C, Sorg RA, Roza CA, et al. Energy intake and energy expenditure among children with polymorphisms of the melanocortin-3 receptor. *Am J Clin Nutr*. 2009 Oct;90(4):912–20.
50. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008 Jun 4;40(6):768–75.
51. Farooqi IS, Yeo GSH, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *Journal of Clinical Investigation*. 2000 Jul 15;106(2):271–9.
52. Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC, et al. Melanocortin 4 Receptor Sequence Variations Are Seldom a Cause of Human Obesity: The Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87(10):4442–6.
53. Imcivree (setmelanotide) enjeksiyonu, deri altı kullanım için. ABD FDA onaylı ürün bilgisi; Rhythm Pharmaceuticals; Haziran 2020. Şurada mevcuttur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213793s001lbl.pdf (17 Haziran 2022'de erişildi).
54. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, Parry BL, Revell VL. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med*. 2008 Feb 15;4(1):66-9. PMID: 18350967; PMCID: PMC2276833.
55. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. 2000.
56. Tan E, Scott EM. Circadian rhythms, insulin action, and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jul;17(4):343–8.
57. Ramos-Lopez O, Samblas M, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Crujeiras AB, Martinez JA, et al. Circadian gene methylation profiles are associated with obesity, metabolic disturbances and carbohydrate intake. *Chronobiol Int*. 2018 Jul 3;35(7):969–81.
58. Guerrero-Vargas NN, Espitia-Bautista E, Buijs RM, Escobar C. Shift-work: is time of eating determining metabolic health? Evidence from animal models. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018 Aug 8;77(3):199–215.
59. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The Relationship Between Obesity and Exposure to Light at Night: Cross-Sectional

- Analyses of Over 100,000 Women in the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol*. 2014 Aug 1;180(3):245–50.
60. Oishi K, Uchida D, Itoh N. Low-Carbohydrate, High-Protein Diet Affects Rhythmic Expression of Gluconeogenic Regulatory and Circadian Clock Genes in Mouse Peripheral Tissues. *Chronobiol Int*. 2012 Aug 23;29(7):799–809.
 61. Liu W, Zhang Y, Chen Q, Liu S, Xu W, Shang W, et al. Melatonin Alleviates Glucose and Lipid Metabolism Disorders in Guinea Pigs Caused by Different Artificial Light Rhythms. *J Diabetes Res*. 2020 Oct 22;2020:1–16.
 62. Choi Y, Nakamura Y, Akazawa N, Park I, Kwak HB, Tokuyama K, et al. Effects of nocturnal light exposure on circadian rhythm and energy metabolism in healthy adults: A randomized crossover trial. *Chronobiol Int*. 2022 Apr 3;39(4):602–12.
 63. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb 7;15(2):75–89.
 64. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J Pineal Res*. 2017 May;62(4). doi: 10.1111/jpi.12383. Epub 2017 Mar 21. PMID: 27987529.
 65. Bacaro V, Ballesio A, Cerolini S, Vacca M, Poggiogalle E, Donini LM, et al. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Jul;14(4):301–9.
 66. Shih DP, Lin PY, Liang WM, Tseng P chang, Kuo HW, Wang JY. Sleep Duration and Effort-Reward Imbalance (ERI) Associated with Obesity and Type II Diabetes Mellitus (T2DM) among Taiwanese Middle-Aged Public Servants. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 9;17(18):6577.
 67. Lao XQ, Liu X, Deng HB, Chan TC, Ho KF, Wang F, et al. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018 Jan 15;14(01):109–17.
 68. Wang J, Wu N, Zhang L. The Causal Relationship Between Sleep and Obesity: Novel Insights and Therapeutic Target. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Sep 28;107(10):e4265–6.
 69. St-Onge M -P. Sleep–obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obesity Reviews*. 2017 Feb 6;18(S1):34–9.
 70. Huysmans S, De Hert M, Desplenter F. [Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice]. *Tijdschr Psychiatr*. 2019;61(12):854–61.
 71. Riha RL. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Nov;24(6):543–8.
 72. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, et al. Molecular Dissection of Two Distinct Actions of Melatonin on the Suprachiasmatic Circadian Clock. *Neuron*. 1997 Jul;19(1):91–102.

73. Chaix A, Lin T, Le HD, Chang MW, Panda S. Time-Restricted Feeding Prevents Obesity and Metabolic Syndrome in Mice Lacking a Circadian Clock. *Cell Metab.* 2019 Feb;29(2):303-319.e4.
74. Ferreira MA, Azevedo H, Mascarello A, Segretti ND, Russo E, Russo V, et al. Discovery of **ACH-000143** : A Novel Potent and Peripherally Preferred Melatonin Receptor Agonist that Reduces Liver Triglycerides and Steatosis in Diet-Induced Obese Rats. *J Med Chem.* 2021 Feb 25;64(4):1904–29.
75. Jockers R, Delagrange P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol.* 2016 Sep 8;173(18):2702–25.
76. Sun H, Huang F fang, Qu S. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis. *Lipids Health Dis.* 2015 Dec 22;14(1):75.
77. Adamska-Patrano E, Goscik J, Czajkowski P, Maliszewska K, Ciborowski M, Golonko A, et al. The MC4R genetic variants are associated with lower visceral fat accumulation and higher postprandial relative increase in carbohydrate utilization in humans. *Eur J Nutr.* 2019 Oct 3;58(7):2929–41.
78. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *New England Journal of Medicine.* 2016 Jul 21;375(3):240–6.
79. Piccinetti CC, Migliarini B, Olivotto I, Simoniello MP, Giorgini E, Carnevali O. Melatonin and Peripheral Circuitries: Insights on Appetite and Metabolism in *Danio Rerio*. *Zebrafish.* 2013 Sep;10(3):275–82.
80. Ahmadi Z, Ashrafizadeh M. Melatonin as a potential modulator of Nrf2. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020 Feb 31;34(1):11–9.
81. Kaisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J Physiol Biochem.* 2019 Feb 30;75(1):1–10.
82. de Souza CAP, Gallo CC, de Camargo LS, de Carvalho PVV, Olesçuck IF, Macedo F, et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res.* 2019 Mar 31;66(2).
83. Pan S, Guo Y, Hong F, Xu P, Zhai Y. Therapeutic potential of melatonin in colorectal cancer: Focus on lipid metabolism and gut microbiota. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2022 Jan;1868(1):166281.
84. Yang W, Tang K, Wang Y, Zhang Y, Zan L. Melatonin promotes triacylglycerol accumulation via MT2 receptor during differentiation in bovine intramuscular preadipocytes. *Sci Rep.* 2017 Nov 8;7(1):15080.
85. Zaminy A, Kashani IR, Barbarestani M, Hedayatpour A, Mahmoudi R, Vardasbi S, et al. Effects of melatonin on the proliferation and differentiation of rat adipose-derived stem cells. *Indian Journal of Plastic Surgery.* 2008 Jan 15;41(01):08–14.
86. Suriyagandhi V, Nachiappan V. Protective Effects of Melatonin against Obesity-Induced by Leptin Resistance. *Behavioural Brain Research.* 2022 Jan;417:113598.

87. Lv D, Tan T, Zhu T, Wang J, Zhang S, Zhang L, et al. Leptin mediates the effects of melatonin on female reproduction in mammals. *J Pineal Res.* 2019 Apr 26;66(3).
88. Favero G, Stacchiotti A, Castrezzati S, Bonomini F, Albanese M, Rezzani R, et al. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutrition Research.* 2015 Oct;35(10):891–900.
89. Evers C, Marijn Stok F, de Ridder DTD. Feeding Your Feelings: Emotion Regulation Strategies and Emotional Eating. *Pers Soc Psychol Bull.* 2010 Jun 11;36(6):792–804.
90. López-Guimerà G, Dashti HS, Smith CE, Sánchez-Carracedo D, Ordovas JM, Garaulet M. CLOCK 3111 T/C SNP Interacts with Emotional Eating Behavior for Weight-Loss in a Mediterranean Population. *PLoS One.* 2014 Jun 6;9(6):e99152.
91. Hammad MM, Abu-Farha M, Hebbar P, Cherian P, Al Khairi I, Melhem M, et al. MC4R Variant rs17782313 Associates With Increased Levels of DNAJC27, Ghrelin, and Visfatin and Correlates With Obesity and Hypertension in a Kuwaiti Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jul 7;11.
92. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metab.* 2018 Jul;28(1):23-32.e3.
93. Panaro BL, Tough IR, Engelstoft MS, Matthews RT, Digby GJ, Møller CL, et al. The Melanocortin-4 Receptor Is Expressed in Enteroendocrine L Cells and Regulates the Release of Peptide YY and Glucagon-like Peptide 1 In Vivo. *Cell Metab.* 2014 Dec;20(6):1018–29.
94. Magno FCCM, Guaraná HC, da Fonseca ACP, Pedrosa AP, Zembrzuski VM, Cabello PH, et al. Association of the MC4R rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, leptin, IL6 and TNF α concentrations, food intake and eating behaviors in morbidly obese women. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* 2021 May 11;26(4):1079–87.
95. Arrizabalaga M, Larrarte E, Margareto J, Maldonado-Martín S, Barrenechea L, Labayen I. Preliminary findings on the influence of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms on resting energy expenditure, leptin and thyrotropin levels in obese non-morbid premenopausal women. *J Physiol Biochem.* 2014 Mar 5;70(1):255–62.
96. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014 Mar 1;20(2):293–307.
97. Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, et al. Nuclear Receptor Expression Links the Circadian Clock to Metabolism. *Cell.* 2006 Aug;126(4):801–10.
98. Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Apr 11;20(4):227–41.

99. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Circadian rhythms, food timing and obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016 Nov 24;75(4):501–11.
100. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian *Clock* Mutant Mice. *Science* (1979). 2005 May 13;308(5724):1043–5.
101. Ci H, Wu N, Su Y. Clock Gene Modulates Roles of OXTR and AVPR1b Genes in Prosociality. *PLoS One*. 2014 Oct 13;9(10):e109086.
102. Valladares M, Obregón AM, Chaput JP. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *J Physiol Biochem*. 2015 Dec 10;71(4):855–60.
103. Yang HW, Garaulet M, Li P, Bandin C, Lin C, Lo MT, et al. Daily Rhythm of Fractal Cardiac Dynamics Links to Weight Loss Resistance: Interaction with CLOCK 3111T/C Genetic Variant. *Nutrients*. 2021 Jul 19;13(7):2463.
104. Ruiz-Lozano T, Vidal J, de Hollanda A, Canteras M, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: interaction with CLOCK 3111T/C. *Int J Obes*. 2016 Oct 24;40(10):1550–7.
105. Rahati S, Qorbani M, Naghavi A, Nia MH, Pishva H. Association between CLOCK 3111 T/C polymorphism with ghrelin, GLP-1, food timing, sleep and chronotype in overweight and obese Iranian adults. *BMC Endocr Disord*. 2022 Dec 2;22(1):147.
106. Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, et al. Interacting Molecular Loops in the Mammalian Circadian Clock. *Science* (1979). 2000 May 12;288(5468):1013–9.
107. Fang Z, Zhu L, Zhang T, Jin Y, Chen Y, Yao Y. Sex-specific genetic association of brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1) and obesity in Chinese youth. *Obes Res Clin Pract*. 2022 Nov;16(6):464–9.
108. Özdalyan F, Tütüncü Ö, Gümüş H, Açıkgöz O. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Morningness – Eveningness Questionnaire. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 2021 Jan;38(1):50–9.
109. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
110. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res*. 2021 Jan;163:105254.
111. Li T, Jiang S, Han M, Yang Z, Lv J, Deng C, et al. Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2019 Jan;52:22–8.

112. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2018 Dec;103(12):1155–62.
113. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005 Sep;6(5):459–66.
114. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb 7;15(2):105–25.
115. Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res*. 2019 Sep;147:104337.
116. Amaral FG Do, Andrade-Silva J, Kuwabara WMT, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Jul 4;14(4):293–300.
117. Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Dec 8;12(1):30.
118. Cano Barquilla P, Pagano ES, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos P, Esquifino AI, Cardinali DP. Melatonin normalizes clinical and biochemical parameters of mild inflammation in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Pineal Res*. 2014 Oct 2;57(3):280–90.
119. Cizza, G., Requena, M., Galli, G., & De Jonge, L. (2011). Chronic sleep deprivation and seasonality: implications for the obesity epidemic. *Journal of endocrinological investigation*, 34, 793-800.
120. Xu Z, You W, Liu J, Wang Y, Shan T. Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes. *Advances in Nutrition*. 2020 Mar;11(2):447–60.
121. Borges-Silva CN, Fonseca-Alaniz MH, Alonso-Vale MIC, Takada J, Andreotti S, Peres SB, et al. Reduced lipolysis and increased lipogenesis in adipose tissue from pinealectomized rats adapted to training. *J Pineal Res*. 2005 Sep 23;39(2):178–84.
122. Tan D -X., Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obesity Reviews*. 2011 Mar 22;12(3):167–88.
123. Mäntele S, Otway DT, Middleton B, Bretschneider S, Wright J, Robertson MD, et al. Daily Rhythms of Plasma Melatonin, but Not Plasma Leptin or Leptin mRNA, Vary between Lean, Obese and Type 2 Diabetic Men. *PLoS One*. 2012 May 18;7(5):e37123.
124. Lee J, Yoon J, Lee JA, Lee SY, Shin CH, Yang SW. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in girls and its relationship with obesity. *Korean J Pediatr*. 2012;55(9):344.

125. Mehmetoğlu F. How can the risk of ovarian retorsion be reduced? J Med Case Rep. 2018 Dec 4;12(1):200.
126. Dr.Ecem PARS UYGUR/Danışman PROF. DR. Güzin FİDAN YAYLALI,Hipopitüiter,Obez ve Sağlıklı Bireylerde Oksitosin,Leptin,Vaspin ve Melatonin Düzeylerinin Karşılaştırılması,PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ,2023
127. Blaicher W, Imhof MH, Gruber DM, Schneeberger C, Sator MO, Huber JC. Endocrinological Disorders. Gynecol Obstet Invest. 1999;48(3):179–82.
128. Delpino FM, Figueiredo LM. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. Nutrition. 2021 Nov;91–92:111399.
129. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018 Feb 24;20(S1):5–21.
130. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst JJ, et al. Impaired Incretin Response After a Mixed Meal Is Associated With Insulin Resistance in Nondiabetic Men. Diabetes Care. 2001 Sep 1;24(9):1640–5.
131. Stinson SE, Jonsson AE, Lund MA V, Frithioff-Bøjsøe C, Aas Holm L, Pedersen O, et al. Fasting Plasma GLP-1 Is Associated With Overweight/Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2021 May 13;106(6):1718–27.
132. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety—effect of obesity and weight reduction. Int J Obes. 2001 Aug 2;25(8):1206–14.
133. Akoumianakis I, Zagaliotis A, Konstantaraki M, Filippatos TD. GLP-1 analogs and regional adiposity: A systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 2023 Aug 16;24(8).
134. McFarlane MR, Brown MS, Goldstein JL, Zhao TJ. Induced Ablation of Ghrelin Cells in Adult Mice Does Not Decrease Food Intake, Body Weight, or Response to High-Fat Diet. Cell Metab. 2014 Jul;20(1):54–60.
135. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating Ghrelin Levels Are Decreased in Human Obesity. Diabetes. 2001 Apr 1;50(4):707–9.
136. Paik K, Jin D, Song S, Lee J, Ko S, Song S, et al. Correlation between Fasting Plasma Ghrelin Levels and Age, Body Mass Index (BMI), BMI Percentiles, and 24-Hour Plasma Ghrelin Profiles in Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3885–9.
137. Gupta D, Ogden SB, Shankar K, Varshney S, Zigman JM. “A LEAP 2 conclusions? Targeting the ghrelin system to treat obesity and diabetes.” Mol Metab. 2021 Apr;46:101128.

138. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):240–4.
139. Bagheri M, Ansari S, Sotoudeh G, Mahmoudi M, Speakman JR, Djafarian K. Serum ghrelin levels and gender-related indices of body composition in prepubertal children: a cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2015 Mar 8;54(2):283–90.
140. Yu K, Li L, Zhang L, Guo L, Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*. 2020 Apr;733:144372.
141. Rahati S, Qorbani M, Naghavi A, Pishva H. Association and interaction of the MC4R rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, GLP-1, cortisol, food intake and eating behaviors in overweight/obese Iranian adults. *BMC Endocr Disord*. 2022 Sep 19;22(1):234.
142. Wei BL, Yin RX, Liu CX, Deng GX, Guan YZ, Zheng PF. The MC4R SNPs, their haplotypes and gene-environment interactions on the risk of obesity. *Molecular Medicine*. 2020 Dec 8;26(1):77.
143. Ci H, Wu N, Su Y. Clock Gene Modulates Roles of OXTR and AVPR1b Genes in Prosociality. *PLoS One*. 2014 Oct 13;9(10):e109086.
144. Valladares M, Obregón AM, Chaput JP. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *J Physiol Biochem*. 2015 Dec 10;71(4):855–60.
145. Yang HW, Garaulet M, Li P, Bandin C, Lin C, Lo MT, et al. Daily Rhythm of Fractal Cardiac Dynamics Links to Weight Loss Resistance: Interaction with CLOCK 3111T/C Genetic Variant. *Nutrients*. 2021 Jul 19;13(7):2463.
146. Ruiz-Lozano T, Vidal J, de Hollanda A, Canteras M, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: interaction with CLOCK 3111T/C. *Int J Obes*. 2016 Oct 24;40(10):1550–7.
147. Zhang L, Ptáček LJ, Fu YH. Diversity of Human Clock Genotypes and Consequences. In 2013. p. 51–81.
148. Škrlec I, Talapko J, Džijan S, Cesar V, Lazić N, Lepeduš H. The Association between Circadian Clock Gene Polymorphisms and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)*. 2021 Dec 24;11(1):20.
149. Garaulet M, Sánchez-Moreno C, Smith CE, Lee YC, Nicolás F, Ordovás JM. Ghrelin, Sleep Reduction and Evening Preference: Relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and Weight Loss. *PLoS One*. 2011 Feb 28;6(2):e17435.
150. Fang Z, Zhu L, Zhang T, Jin Y, Chen Y, Yao Y. Sex-specific genetic association of brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1) and obesity in Chinese youth. *Obes Res Clin Pract*. 2022 Nov;16(6):464–9.
151. Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet*. 2008 Aug 19;17(22):3502–8.

152. Zobel DP, Andreasen CH, Grarup N, Eiberg H, Sørensen TIA, Sandbæk A, et al. Variants Near *MC4R* Are Associated With Obesity and Influence Obesity-Related Quantitative Traits in a Population of Middle-Aged People: Studies of 14,940 Danes. *Diabetes*. 2009 Mar 1;58(3):757–64.



EKLER

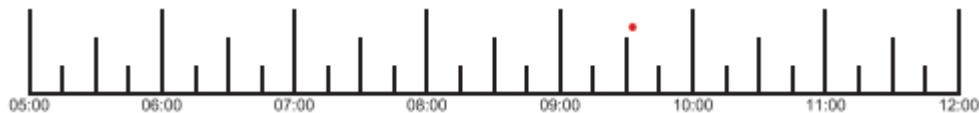
EK-1: Reliability and Validity of the Turkish Version of the Morningness– Eveningness Questionnaire

Değerli katılımcı, İnsanlar uyku düzenleri, yaşam şekilleri, çeşitli performanslarının gün içi değişimleri ve benzer özelliklerine göre “sabah tipi” ve “akşam tipi” gibi farklı kronotip gruplarında değerlendirilebilirler. Gönüllü olarak doldurmanız istenen ankette kronotipinizi belirlemeye yönelik sorular bulunmaktadır. İstedığınız anda araştırmadan çekilebilirsiniz. Anket 19 sorudan oluşmakta ve yaklaşık 6-7 dakika içerisinde tamamlanmaktadır.

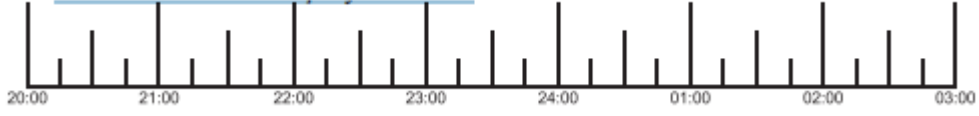
Açıklamalar:

- 1.Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun.
- 2.BÜTÜN soruları cevaplandırın.
- 3.Soruları numara sırasına göre cevaplayın.
- 4.Her bir soru diğer sorulardan bağımsız olarak cevaplanmalıdır. Geri DÖNMEYİN ve cevaplarınızı kontrol ETMEYİN.
- 5.BÜTÜN sorular çoktan seçmelidir. Her bir soru için sadece BİR tek cevap işaretleyin. Bazı sorularda çoktan seçmeli şık yerine cetvel bulunmaktadır. Bu sorularda cetvel üzerinde uygun noktaya bir çarpı koyun.
- 6.Lütfen her soruyu mümkün olduğunca dürüstçe cevaplayın. Cevaplarınız ve sonuçlar tam bir gizlilik içerisinde tutulacaktır.
- 7.Günün saatlerini belirtmek için 24’lük sistem kullanılmıştır.

1. Eğer gününüzü planlama konusunda tamamen özgür olsaydınız, sadece kendinizi “en iyi hissettiğiniz” ritmi dikkate alarak saat kaçta yataktan kalkardınız?



2. . Eğer akşamınızı planlama konusunda tamamen özgür olsaydınız, sadece kendinizi “en iyi hissettiğiniz” ritmi dikkate alarak saat kaçta yatardınız?



3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup alarm sesiyle uyanmaya ne derece gereksinim duyarsınız?

Hiç gereksinim duymam ()

Biraz gereksinim duyarım ()

Oldukça gereksinim duyarım ()

Çok fazla gereksinim duyarım ()

4. Çevresel koşullar uygun olduğunda, sabahları yataktan kalkmak size ne kadar kolay gelir?

Asla kolay gelmez ()

Çok kolay gelmez ()

Oldukça kolay gelir ()

Çok kolay gelir ()

5. Sabahları uyandıktan sonraki ilk yarım saat süresince kendinizi ne kadar canlı ve uyanık hissedersiniz?

Hiç canlı hissetmem ()

Biraz canlı hissederim ()

Oldukça canlı hissederim ()

Çok canlı hissederim ()

6. Sabahları uyandıktan sonraki ilk yarım saat süresince iştahınız nasıldır?

Çok az ()

Oldukça az ()

Oldukça fazla ()

Çok fazla ()

7. Sabah uyandıktan sonraki ilk yarım saat süresince kendinizi ne kadar yorgun hissedersiniz?

Çok yorgun hissedirim ()

Oldukça yorgun hissedirim ()

Biraz yorgun hissedirim ()

Hiç yorgun hissetmem ()

8. Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında, her zamanki yatma vaktinize göre kaçta yatarsınız?

Çok az geç yatarım veya hiç geç yatmam ()

1 saatten daha az geç yatarım ()

1 – 2 saat daha geç yatarım ()

2 saatten daha fazla geç yatarım ()

9. Fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Arkadaşınız bunu birer saatten haftada iki kez yapmanızı önerdi ve en iyi zamanın sabah 07:00 ile 08:00 arası olduğunu belirtti. Sadece kendinizi “en iyi hissettiğiniz” ritmi göz önünde tuttuğunuzda nasıl performans gösterirdiniz?

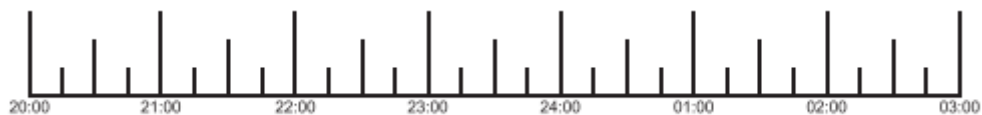
İyi performans gösterirdim ()

Kabul edilebilir performans gösterirdim ()

Kötü performans gösterirdim ()

Çok kötü performans gösterirdim ()

10. Akşam saat kaçta yorgun hissedip, bunun sonucu olarak uykuya gereksinim duyarsınız?



11.Zihinsel olarak tüketici olacağını ve iki saat süreceğini bildiğiniz bir testte en yüksek performansınızı sergilemek istiyorsunuz. Gününüzü planlama konusunda tamamen özgürsünüz ve sadece kendinizi “en iyi hissettiğiniz” ritmi dikkate aldığınızda dört test zamanından HANGİSİNİ seçerdiniz?

08:00 – 10:00 ()

11:00 – 13:00 ()

15:00 – 17:00 ()

19:00 – 21:00 ()

12.Gece 23:00’da yatağa gittiğinizde kendinizi ne seviyede yorgun hissedersiniz?

Hiç yorgun hissetmem ()

Az yorgun hissedirim ()

Oldukça yorgun hissedirim ()

Çok yorgun hissedirim ()

13.Bazı nedenlerden dolayı her zamankinden birkaç saat daha geç yattığınızı, ama ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerektiğini düşünün. Aşağıdakilerden HANGİSİ ertesi gününüzü en iyi şekilde tanımlar?

Her zamanki saatte uyanırım ve KESİNLİKLE tekrar uyumam ()

Her zamanki saatte uyanırım ama daha sonra uyuklarım ()

Her zamanki saatte uyanırım ama tekrar uyurum ()

KESİNLİKLE her zamankinden daha geç uyanırım ()

14. Gece nöbeti tutmak için sabah 04:00 ile 06:00 arasında uyanık kalmanız gerekli ve ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz yok. Aşağıdaki alternatiflerden HANGİSİ sizin için en uygundur?

Nöbet bitene kadar YATMAZDIM ()

Nöbet öncesinde şekerleme yapar ve sonrasında uyurdum ()

19. Birisinden insanların “sabah” ve “akşam” tipleri olduğunu duydunuz. Kendinizi bu tiplerden HANGİSİNE yakın bulursunuz?

Kesinlikle “sabah” tipi ()

“Sabah” tipine daha yakın ()

“Akşam” tipine daha yakın ()

Kesinlikle “akşam” tipi ()

PROFİL SORULARI

1-Yaşınız: 2-Cinsiyetiniz: E() K() 3-Tarih: .../.../..... 4-Sınıfınız:

5-Okuduğunuz fakülte/yüksekokul/meslek yüksekokulu seçiniz:

() DEÜ Spor Bilimleri Fakültesi () DEÜ Tıp Fakültesi

6-Aşağıdaki seçeneklerden varsa size uygun olanı/olanları işaretleyiniz:

() Bir psikiyatrik rahatsızlığım var.

() Psiko-aktif ilaç kullanıyorum.

() Alkol/uyuşturucu bağımlısıyım.

() Uyku bozukluğu problemi yaşıyorum.

() Vardiyalı çalışıyorum.

() Uykumu etkileyebilecek bir ilaç kullanıyorum.

() Yakın zamanda saat farkı yaratan uzun bir uçak yolculuğu yaptım.