

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRİMETİLAMİN N-OKSİT DÜZEYLERİ ile BEDEN KİTLE
İNDEKSİ ve OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ**

Tuğba KUNDAKCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüsamettin VATANSEV

KONYA-2021

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRİMETİLAMİN N-OKSİT DÜZEYLERİ ile BEDEN KİTLE
İNDEKSİ ve OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ**

Tuğba KUNDAKCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüsamettin VATANSEV

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 20202020 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2021

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana emek veren, tecrübesini, bilgisini, zamanını ve manevi desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hüsamettin VATANSEV'e,

Yüksek lisans tez süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Fikret AKYÜREK'e, destek ve yardımlarını gördüğüm Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin tüm kıymetli Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarımdan; Prof. Dr. Ali ÜNLÜ, Prof. Dr. Abdullah SİVRİKAYA, Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK, Doç. Dr. Sedat ABUŞOĞLU'na

Bilgi, sevgi ve tecrübeleriyle tezime büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na ve Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ'e, çalışma süresince hoşgörüsüyle kapılarını daima açık tutan Sayın Hemşire Hayriye BAYRAKTAR'a,

Laboratuvar çalışmalarında her türlü kolaylığı gösteren Selçuk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya ekibine, tecrübeleriyle yol gösteren Oğuzhan TOK'a ve diğer arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitiminin her aşamasında maddi manevi yardımlarıyla, sevgi, dua ve destekleriyle her zaman yanımda olan çok kıymetli anne-babama ve sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
GRAFİK DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Obezite	2
1.1.1. Epidemiyolojisi	3
1.1.2. Etiyolojisi	4
1.1.3. Sınıflandırılması.....	4
1.1.4. Obezite Saptama Yöntemleri	5
1.1.5. Abdominal Obezite	10
1.1.6. Normal Kilolu Obez Sendromu (NKO)	10
1.1.7. Visseral Adipozite İndeksi (VAİ)	12
1.2. Trimetilamin N-Oksit (TMAO)	14
1.2.1. Trimetilamin N-Oksit Metabolizması.....	15
1.2.2. Trimetilamin N-Oksit ve Obezite	16
1.3. Oksidan ve Antioksidan Sistemler	17
1.3.1. Oksidan Sistemler	17
1.3.2. Antioksidan Sistemler	20
1.3.3. Obezite ve Oksidatif Metabolizma	25
1.3.4. Trimetilamin N-Oksit ve Oksidatif Metabolizma.....	26

2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Örneklem Seçimi ve Veri Toplanması	28
2.2. Antropometrik Ölçümler	29
2.3. VAI ve HOMA-IR Hesaplamaları	30
2.4. TMAO ve TAS, TOS Ölçümleri	30
2.5. İstatistiksel Analiz	32
3. BULGULAR	34
4.TARTIŞMA	49
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
6. KAYNAKLAR	65
7. EKLER.....	73
EK-A: Etik Kurul Onayı	73
EK-B: Anketler	74
EK-C: Turnitin Raporu	76
8. ÖZGEÇMİŞ.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotranferaz
AST	: Aspartat Aminotranferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BIA	: Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CAT	: Katalaz
Covid-19	: Corona Virus Disease-19
CD36/FAT	: Yağ Asit Translokaz
DHLA	: Dihidrolipoik Asit
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSM-BIA	: Doğrudan Segmental Çok Frekanslı-Biyoelektriksel İmpedans Analizi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC SOD	: Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ETS	: Elektron Taşıma Sistemi
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotid
Fe	: Demir
FKO	: Fazla Kilolu Obez
FMO	: Flavin Monooksijenaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz

GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
GSH	: Glutasyon
HDL-Kolesterol:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOCl	: Hidrojen Peroksit Hipokloröz Asit
HOMA-IR	: İnsülin Direnç Testi
HT	: Hipertansiyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IL	: İnterlökin
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-Kolesterol:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LOOH	: Lipid Hidroperoksit
MDA	: Malondialdehit
Mn SOD	: Manganez İçeren Süperoksit Dismutaz
MRI	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MetS	: Metabolik Sendrom
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NKO	: Normal Kilolu Obez
NO	: Nitrik Oksit
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
oxLDL	: Okside LDL

RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
Se-GPx	: Selenyuma Bağımlı Glutasyon Peroksidaz
SIRT1	: Sirtuin 1
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TG	: Trigliserit
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TMA	: Trimetilamin
TMAO	: Trimetilamin-N Oksit
TOBEC	: Total Vücut Elektrik Geçirgenliği
TOS	: Total Oksidan Seviye
TURDEP-2	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2
UCP	: Uncoupling Proteinler
UV	:Ultraviyole
VAİ	: Viseral Adipozite İndeksi
VYA	: Visseral Yağlanma Alanı
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
YKİ	:Yağlı Karaciğer İndeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.1. Obezitenin sınıflandırılması	5
Tablo 1.2. 19 yaş ve üzeri bireylerde beden kitle indeksi değerleri	8
Tablo 1.3. Bel çevresi ölçümleri ve risk değerlendirmesi	9
Tablo 1.4. Bel çevresi/boy uzunluğu sınıflandırılması.....	9
Tablo 1.5. Reaktif oksijen türleri.....	19
Tablo 1.6. Reaktif nitrojen türler	19
Tablo 1.7. Endojen antioksidanların sınıflandırılması	21
Tablo 1.8. Eksojen antioksidanların sınıflandırılması.....	21
Tablo 3.1. Bireylerin cinsiyete göre dağılımı ve grup yüzde değerleri	34
Tablo 3.2. BKİ sınıflamasına ait bulgular	35
Tablo 3.3. NKO sınıflamasına ait bulgular	37
Tablo 3.4. Abdominal obez sınıflamasına ait bulgular.....	40
Tablo 3.5. HOMA-IR sınıflamasına ait bulgular	41
Tablo 3.6. Tüm bireylerin biyokimyasal bulgularla korelasyonları	43
Tablo 3.7. Tüm bireylerin TMAO, TAS, TOS, OSİ, VAI ve VYA değerleri arasındaki korelasyonlar.....	44
Tablo 3.8. BKİ, NKO ve abdominal obez gruplarının VAI kesim noktaları	44

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.1. BİA Yöntemi ile El ve Ayaktan Uygulanan Voltaj	6
Şekil 1.2. Subkutan ve Visseral Obezite	12
Şekil 1.3. TMA'dan TMAO oluşumu	16
Şekil 1.4. Oksidatif Denge Şeması	18

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 3.1. BKİ gruplarının TMAO ve VAI değerleri	39
Grafik 3.2. NKO gruplarının TAS ve VAI değerleri	39
Grafik 3.3. Abdominal obez grubunda TOS, OSİ ve VAI değerleri	42
Grafik 3.4. HOMA-IR grubunda TAS ve VAI değerleri	42
Grafik 3.5. BKİ ve HOMA-IR sınıflarına ait TMAO değerleri	45
Grafik 3.6. NKO ve abdominal obez sınıflarına ait TMAO değerleri	46
Grafik 3.7. BKİ ve HOMA-IR sınıflarına ait TAS, TOS, OSİ ve VAI değerleri	47
Grafik 3.8. NKO ve abdominal obez sınıflarına ait TAS, TOS, OSİ ve VAI değerleri	48

ÖZET

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Trimetilamin N-Oksit Düzeyleri İle Beden Kitle İndeksi ve Oksidatif Stres İlişkisi

Tuğba KUNDAKCI

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2021

Trimetilamin N-Oksit (TMAO) bağırsakta kolin, fosfatidilkolin ve karnitinden üretilen bir metabolittir. Yapılan son çalışmalar TMAO'nun birçok hastalığın biyobelirteci olacağını öngörmektedir. Daha çok proaterojenik etkiyle öne çıkan TMAO, diyabet, insülin direnci, kalp yetmezliği, inflamasyon, böbrek disfonksiyonları gibi birçok hastalıkta plazma TMAO seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Obezite ülkemizde ve dünya çapında giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanan obezite birçok hastalık için risk faktörüdür. Oksidatif stres ise vücuttaki oksidan ve antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulmasıdır. Biz de çalışmamızda plazma TMAO düzeyleri ile beden kitle indeksi ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu çalışma Ekim 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne yeni alınan personelin işe giriş muayenesi esnasında yapılan görüşme neticesinde gönüllülüğü kabul eden bireylerden sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışmada veriler değerlendirilirken 4 farklı grup baz alınmıştır. Bu gruplamalar; BKİ, abdominal obezlik, normal kilolu obez (NKO) olma durumu ve insülin direncinin varlığına göre yapılmıştır. BKİ grubu kendi içinde, BKİ'leri 19-24.9 kg/m² arasında olan normal kilolu bireylerden, BKİ'leri 25-29.9 kg/m² arası olan fazla kilolu bireylerden, BKİ'leri 30 kg/m² ve üzeri olan obez bireylerden oluşturulmuştur. Abdominal obez grubu oluşturulmasında DSÖ'nün tanımına göre bel/kalça oranının erkeklerde >0,90, kadınlarda >0,85 olması kriter olarak belirlenmiştir. NKO'lu gruplar yine DSÖ verilerine göre oluşturulmuş ve BKİ'leri normal aralıkta olup vücut yağ yüzdesi erkeklerde >%25, kadınlarda >%30 olanlar NKO grubuna dahil edilmiştir. Yağ yüzdeleri yine bu oranları geçmiş BKİ'si >25 kg/m² olanlar fazla kilolu obez (FKO) grubuna koyuldu. HOMA-IR değeri ≥2,5 üzerinde olan bireyler insülin direnci var olan gruba dahil edilmişlerdir. TMAO değeri BKİ grubunda anlamlı derecede farklı($p=0,013$) bulunurken diğer gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. TMAO'nun TAS, TOS, OSİ ve VAI değeri ile korele bulunmamış olup bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Oksidatif Stres, Trimetilamin N-Oksit

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

INSTITUTE of HEALTH SCIENCES

The Relationship Between Trimethylamine N-Oxide Levels and Body Mass Index and Oxidative Stress

Tuğba KUNDAKCI

Department of Medical Biochemistry

MASTER THESIS / KONYA-2021

Trimethylamine N-Oxide (TMAO) is a metabolite produced from choline, phosphatidylcholine and carnitine in the intestine. Recent studies predict that TMAO will be a biomarker of many diseases. It has been determined that plasma TMAO levels are increased in many diseases such as TMAO, which is more prominent with its proatherogenic effect, diabetes, insulin resistance, heart failure, inflammation, kidney dysfunctions. Obesity is a serious public health problem that is increasing in our country and around the world. Obesity, defined as excessive fat accumulation in the body, is a risk factor for many diseases. Oxidative stress is the deterioration of the oxidant and antioxidant balance in the body in favor of oxidants. In our study, we aimed to examine the relationship between plasma TMAO levels, body mass index and oxidative stress. This study was carried out after obtaining verbal and written informed consent from individuals who accepted volunteerism as a result of the interview made during the employment examination of the newly recruited personnel at Selçuk University Medical Faculty Hospital between October 2020 and April 2021. While evaluating the data in the study, 4 different groups were taken as a basis. These groupings are; BMI was made according to abdominal obesity, normal weight obesity (NWO), and presence of insulin resistance. The BMI group consisted of normal-weight individuals with BMIs between 19-24.9 kg/m², overweight individuals with BMIs between 25-29.9 kg/m², and obese individuals with BMIs of 30 kg/m² and above. According to the definition of WHO, waist/hip ratio >0.90 in males and >0.85 in females was determined as criteria for forming the abdominal obese group. 25% and >30% of women were included in the NWO group. Those with a BMI >25 kg/m² whose fat percentage exceeded these rates were placed in the overweight obese group. Individuals with a HOMA-IR value of ≥ 2.5 were included in the group with insulin resistance. While the TMAO value was found to be significantly different (p=0.013) in the BMI group, no significant difference was found between the other groups. TMAO was not correlated with TAS, TOS, OSI and VAI values, and more studies are needed in this area.

Keywords: Obesity, Oxidative Stress, Trimethylamine N-Oxide

1. GİRİŞ

Metabolizma, vücuttaki yapım ve yıkım olayların bütünü olarak adlandırılır ve yaşayan varlıkların için elzemdir. Her canlının metabolizması vardır. Sağlık kavramına baktığımızda "Yaşayan varlıkların bütünlüğünü devam ettirmesi ve üst seviyede bütünlüklerini yapılandırma aşamasıdır." şeklinde tanımlanabilir. (Belek ve ark 1998). DSÖ, sağlığı tekçe hastalık veya engelliliğin olmaması değil, sosyal, fiziksel ve ruhsal açıdan bütünsel bir iyilik hali olarak tanımlar (Misselbrook 2014).

Eski çağlardan beri varolan obezite farklı dönem ve coğrafyalarda güç, kudret, zenginlik ve güzelliğin sembolü olmuştur. Ancak son 30 yılda bütün ülkelerde özellikle gelişen ülkelere hızla artış göstermiş ve yol açtığı kronik sağlık problemlerinin topluma maddi-manevi yükü gittikçe arttığından obezitenin hastalık olarak görülüp, iyileştirilmesi gerektiği öngörülmüştür (Serter 2004).

Obezite, vücuda giren enerjinin, yakılan enerjiden fazla olması durumunda bireyin yağ kütlesine karşı yağsız kütlesinin artmasıyla bilinen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Obezite, vücutta endokrin mekanizması, kardiyometabolik sistem gibi birçok mekanizmayı etkileyerek çeşitli hastalıklara, ölümlere sebep olabilen ciddi küresel halk sağlığı sorunudur. DSÖ, obeziteyi en risk barındıran hastalıklardan birisi olduğunu ifade etmiştir (Serter 2004). TURDEP-2 sonuçlarında ülkemizde obezite prevalansı %32 bulunmuştur (Satman ve ark 2011). Ülkemizde genellikle yetişkin nüfusun yaklaşık 2/3'ü fazla kilolu veya obez grubundadır (Kaya ve ark 2011). Obezitenin etiolojisine baktığımızda çoklu ve karmaşık bir yapıya sahip olduğunu görülür. Genetik, fiziki çevre, sosyal, kültürel ve kişilerin duygu durumları gibi birden fazla etmen birbirleriyle bağımlı ya da bağımsız olarak obezitenin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Berthoud ve Morrison 2008, Trasande ve ark 2009).

İnsanın sağlıklı bir şekilde hayatının idamesi için bağışıklık sistemi çok önemlidir. Bağışıklık sisteminin bağırsak sağlığıyla doğrudan ilişkili olduğu bu alanda yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Sağlıklı olabilmek bağırsak mikrobiyotasında bulunan faydalı bazı tür mikroorganizmaların karşılıklı dengesine bağlıdır. Bu denge, bazı koşullarda bozulabilir ve konakçı için zararlı hale

gelebilir. Bağırsak mikrobiyotası sadece B ve K vitaminleri gibi vitaminlerin sentezine değil aynı zamanda safra asitleri, steroller, ksénobiyotikler ve diğer bileşiklerin metabolizmasına da yardımcı olur. Bağırsak florasında bulunan mikroorganizmalar, dolaşım sisteminin ve enerji dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunan çok sayıda aktif molekül üretir (Koeth ve ark 2013, Tang ve ark 2013). Pek çok metabolitin yanı sıra, memeli bağırsak florası trimetilamin (TMA), dimetilamin ve monometilamin dahil olmak üzere birkaç metilamin üretir (Zeisel ve ark 1983). Bunlardan bir tanesi de şúanda birçok hastalık için marker olarak görülen Trimetilamin N-Oksit (TMAO)'dur. Besinlerle alınan TMA organizmada çeşitli reaksiyonlarla TMAO'ya çevrilir ve sağlık için tehdit oluşturur(Fang ve ark 2002).

Oksidatif stres vücutta var olan oksidan-antioksidan savunma sisteminde dengenin oksidanlar lehine bozulması durumu olarak tanımlanmıştır. Serbest radikaller, hücrede endojen veya eksojen etkenlerle oluşabilen, gıdaların oksijen yardımıyla enerjiye çevrilmesi esnasında ortaya çıkan moleküller olarak tanımlanabilir. Oksijen molekülü hayatın idamesi açısından vazgeçilmezdir ancak metabolizma sürecinde serbest radikal ürünleri olarak atfedileilen ve üst düzeyde reaktif yan ürünler oluşturur. Reaktif oksijen türleri (ROT) olan bu moleküller yağ, protein ve ek olarak DNA benzeri yaşamsal molekülleri olumsuz etkiler. Antioksidan savunma sistemleri, serbest radikal üretimini denetlemek ve bu moleküllerin olumsuz etkilerini inhibe etmek için gelişmiştir. Bu sistem, antioksidanların süpürme kapasitesinden daha fazla oksidan bulunması durumunda olası zararları tam önleyemez ve oksidatif stres meydana gelir. Radyasyon, UV ışınları, stres, ilaçlar, lipidlerin oksidasyon reaksiyonları, immunolojik olaylar, sigara ve alkol kullanımı, fizyolojik birtakım tepkimeler ve daha birçok yol ile serbest radikal üretimi tetiklenebilir. Meydana gelen serbest radikaller, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet, renal fonksiyon bozuklukları, akciğere ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok patolojik durumların oluşumuna sebep olurlar (Fang ve ark 2002, Trasande ve ark 2009).

1.1. Obezite

Obezite, şişman ve iyi beslenmiş anlamına gelen Latince “obezus” kelimesinden gelmektedir (Koç 2006). DSÖ'nün obezite kavramı; “Bireylerin

sağlığını olumsuz etkileyecek düzeyde aşırı yağ depolanması” şeklindedir (WHO 2000).

Küresel boyutta ciddi bir halk sağlığı sorunu olan obezite, vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olmasıyla karakterize olsa da obezite oluşumunu tetikleyen birçok faktör vardır. DSÖ’ye göre 10 riskli hastalıktan biri olarak sayılır ve bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar listesine dahil edilir (WHO 2000, Altunkaynak ve Özbek 2006).

Erkekler vücut ağırlığının %15-18’i, kadınlar %20-25’i oranında yağ dokusuna sahiptirler. Bu yüzdenin erkek bireylerde %25, kadın bireylerde %30’u aşması obezite göstergesidir (Orhan ve Bozbora 2008). Bireylerin ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) metrekaresine oranlanmasıyla hesaplanan beden kitle indeksinin (BKİ) 30 ve üzerinde olması obezite olarak nitelendirilmiştir (TEMD 2018).

1.1.1. Epidemiyolojisi

Obezite tüm bilimsel ve teknolojik gelişmelere rağmen tüm dünyada gün geçtikçe katlanarak artan bir sağlık sorunudur. Özellikle son 20 yılda coğrafya, etnik köken, sosyokültürel ve sosyoekonomik durumlardan bağımsız olarak her yaş grubu ve cinsiyette obezite prevalansı artmıştır (Chooi ve ark 2019).

Dünya Sağlık Örgütü verileri, Türkiye’de obezite sıklığının %29,5 oranıyla Türkiye’nin Avrupa’da en çok obezite görülen ülke olduğunu bildirmiştir (Tanı ve Kılavuzu 2018). DSÖ’nün verileri 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde beden kitle indeksinin 25’ten büyük olmasıyla bilinen fazla kiloluluk oranının %39 seviyesinde olduğunu ortaya koymaktadır. Bu rapora göre obezite oranının kadınlarda %15, erkeklerde %11 oranlarında olduğunu söylemektedir. Aynı rapora göre dünya genelindeki 18 yaş üzerindeki bireylerin yaklaşık 2 milyarının fazla kilolu, bunların da 500 milyondan fazlasının obez olduğu bildirilmektedir (WHO 2015).

DSÖ, 1975 yılında 5-19 yaşını kapsayan çocuk ve ergenlerde obez oranının %1’den az olduğunu, 2016 yılına gelindiğinde obezite oranın kızlarda %6, erkeklerde ise %8 olduğunu saptamışlardır. Bu gruptaki çocuk ve ergenlerin 124

milyonu, 5 yaşından küçük çocukların da 41 milyonunun obez olduğu bildirilmektedir (WHO 2015).

1.1.2. Etiyolojisi

Obeziteye multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. Bu faktörler endojen ve eksojen kaynaklı olabilmektedir. Bazı durumlarda anne karnında başlayabilmektedir. Etnik köken, kalıtsal farklılıklar, vücudun ağırlık denetiminin de göre alan bazı hormonlar (ghrelin, leptin, insülin gibi) bu durumu oluşturmaktadır (Durmus ve ark 2017). Obezite de psikoloji hem etkilenen hem etkileyen bir faktördür ve obez bireylerde psikolojik farklılıklar gözlemlenmiştir. Yaşamın ilk yıllarından itibaren başlayan hatalı beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite yetersizliği, paketli gıdalara fast-food tarzı besinlere kolay ve ucuz bir şekilde ulaşabiliyor olmak, sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyler, sigara ve alkol tüketimi, ilaç kullanımı, yaş, cinsiyet, genetik, çevre ve stres gibi birçok faktör obezite gelişimde rol oynar (Sullivan 2001).

1.1.3. Sınıflandırılması

Obezite oluşumunda çoklu sebepler kümesi bulunmaktadır. Bazı faktörler birbiriyle kesişim kümesi oluştururken bazılarında bağımsız olarak obezite gelişebilmektedir. Obezite genel olarak sınıflanırken yağ hücresinin niceliksel ve niteliksel özelliğine, vücut yağ dağılımına, obezitenin ilk görüldüğü zamana ve sebep olma etmenlerine bakarak başlıca sınıflandırılabilir (Öztora ve ark 2006). Sınıflama Tablo 1.1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Obezitenin sınıflandırılması

Obezitenin Sınıflandırılması	
Yağ Hücresinin Sayısı ve Büyüklüğüne Göre	▪ Hiperselüler Obezite
	▪ Hipertrofik obezite
Vücut Yağ Dağılımına Göre	▪ Android tip obezite (abdominal/santral)
	▪ Gynoid tip obezite (gluteal/ periferel)
Obezitenin Başlama Yaşına Göre	▪ Çocukluk döneminde başlayan obezite
	▪ Erişkin dönemde başlayan obezite
Etiyolojide Rol Oynayan Faktörlere Göre	▪ Basit Obezite (Eksojen Obezite)
	▪ Sekonder Obezite (Endojen Obezite)

1.1.4. Obezite Saptama Yöntemleri

Vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obezitenin saptanmasında birçok yöntem kullanılır. Bunlardan bir tanesi de vücuttaki yağ miktarının ölçülmesidir (Yağbasan 2009). Bunun için doğrudan ve dolaylı (antropometrik) ölçüm metotları kullanılmaktadır.

Vücut Yağ Miktarının Doğrudan Ölçümü

Daha doğru sonuçlar verir ancak uygulanması zor ve pahalıdır. Bu yöntemler şöyle sıralanabilir:

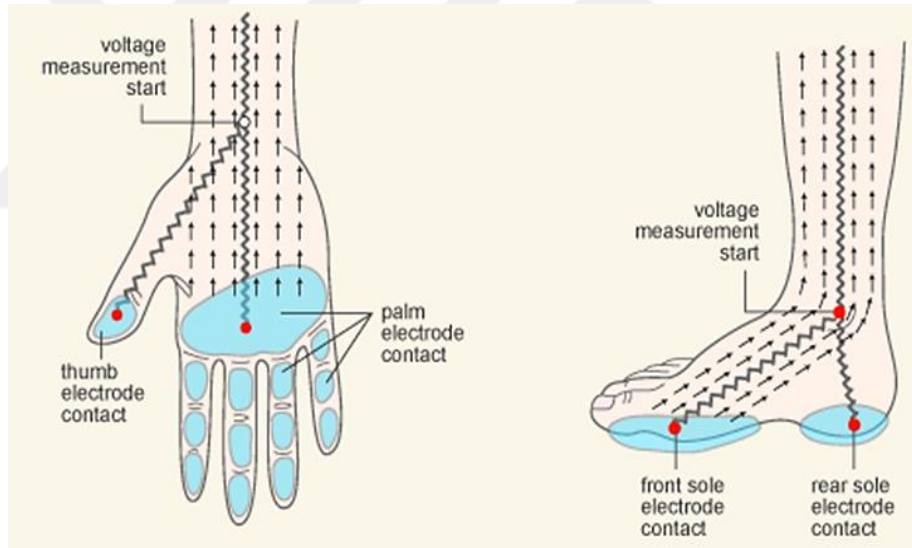
- Biyoelektriksel İmpedans Analiz (BIA),
- Bilgisayarlı Tomografi (BT),
- Total vücut suyu ölçümü,
- Total vücut potasyum hesaplanması,
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI),
- Ultrasonografi (USG),
- Toplam vücut geçirgenliği (TOBEC),
- Dual foton absorpsiyometre (DPA),

- Dual X ışını absorbsiyometre (DEXA)'dır (Yağbasan 2009).

Biyoelektriksel İmpedans Analiz Yöntemi (BİA)

Biyoelektriksel İmpedans Analizi, kas ve yağsız dokuyu da içeren vücudun her bileşimindeki elektriksel direncin farklılığına dayanan, vücut kompozisyon parametrelerini ölçebilen bir yöntemdir (Iizuka ve ark 2015). Bireyin her 4 ekstremitelerinden elektrotlar aracılığıyla belli frekans ve amperde akım uygulanmasıyla vücut kompozisyonları saptanmaktadır.

Adipoz doku, içindeki su oranı düşüktür (%14-22) ve elektriksel geçirgenliği azdır. Yağsız doku %90'dan fazla su içerir ve iyi bir iletkenidir. Kişiler bu yöntemde, çıplak ayakla tartı aletinin üzerine çıkarak ellerine paslanmaz çelikten yapılan elektrotları alırlar ve sabit pozisyonda bir miktar beklerler. Ellerden ayaklara doğru olan impedans saptanır (Verney ve ark 2015).



Şekil 1.1. BİA yöntemi ile el ve ayaktan uygulanan voltaj (Verney ve ark 2015).

Son geliştirilen Doğrudan Segmental Çok Frekanslı Biyoelektrik İmpedans Analizi (DSM-BIA) aracılığıyla beden 5 bölmesinde (gövde, sağ ve sol kol, sağ ve sol bacak) 6 farklı frekansta (1-5-50-250-500-1000 kHz) 30 impedans ölçümü yapılabilir niteliktedir (Ling ve ark 2011). Ölçülen impedans sonucunun stabil denklemlerle yağ oranı ve miktarı, yağsız vücut kütlesi, vücut su miktar ve oranı, kas ve kemik miktarı, BKİ, bel-kalça ve kas oranı benzeri vücut bileşenlerinin ölçümünü yapmaktadır. Ayrıca visseral yağlanma alanı cm^2 cinsinden hesaplayabilmektedir.

Vücut Yağ Miktarının Dolaylı Ölçümü

Antropometrik Ölçümler

Antropometri terimini kökü, antros (insan) ve metris (ölçü) kelimelerinden oluşmuştur. Antropometri, insan vücudunun fiziksel niteliklerini belli ölçme prensipleriyle yapı özelliklerine veya boyutlarına göre sınıflandıran bir tekniktir (Yılmaz 2020). Antropometri, insan vücudunun oranlarının ve bileşiminin ortaya koyulabileceği, maliyeti düşük evrensel olarak kullanılan kolay bir yöntemdir. Her yaş grubundaki kişilerin sağlık ve refahını belirten antropometri, sağlık durumu tespiti için de kullanılabilir (Eryiğit 2019).

Özellikle obezitenin klinik olarak değerlendirilmesinde beden kitle indeksi ve basit antropometrik ölçümler vücut kompozisyonunu belirlemede, ucuzluğu ve kolay uygulanabilirliğinden dolayı çokça kullanılan yöntemlerdendir (Ergün ve Erten 2004).

Beslenmenin değerlendirilmesinde; antropometrik değerler büyüme-gelişme, yağ dokusu, yağsız vücut kütlesi ve bedende yağ dağılımı hakkında fikir verdiği için önemlidir. Ağırlık, boy, üst orta kol, bel, kalça ve baş çevresi, deri kıvrım kalınlığı hesaplamaları genellikle kullanılagelen metodlardır (Pekcan 2008).

Ağırlığın ve Boy Uzunluğunun Değerlendirmesi

Bireylerin vücut ağırlığının ölçülmesi, beslenme hakkında bir belirteç olması nedeniyle sıkça başvurulur. Bireylerdeki total kas, yağ, su ve kemiklerin toplam miktarı ağırlık olarak nitelendirilir. Ödem, asit vb. sebeplerle vücutta su miktarının artışı veya ishal gibi durumlarda su miktarının azalması, organların normal olmayacak düzeyde büyümesi gibi olaylarda ağırlık ölçümü doğru olmaz (Pekcan 2008).

Beden Kitle İndeksine (BKİ) Göre Değerlendirme

Beden kitle indeksi, kolay, ucuz, pratik olması nedeniyle obeziteyi belirlemek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. BKİ, Lambert Adolphe Jacques Quetelet tarafından ortaya atılmış ve sonraki süreçlerde Quetelet indeksi olarak da adlandırılmıştır. BKİ, ağırlığın (kg) boyun (m) metrekaresine bölünmesiyle hesap edilir. BKİ deri altı ve visseral yağ dokusu ayrımını yapmadığı için kısa boylu, kaslı

bireylerde yanlış sonuçlar verebilir (Sheperd 2003). BKİ genel bütün yaş grupları için kullanılmakla birlikte meslek olarak spor yapan bireylerde kullanımı pek doğru sonuç vermez (Pekcan 2008). Bireylerin beden kitle indeksi değerlerine karşılık gelen sınıflamalar Tablo 1.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 1.2. 19 yaş ve üzeri bireylerde beden kitle indeksi değerleri (Status 1995).

BKİ değerleri (kg/m ²)	Sınıflama
<16,0	Ağır düzeyde zayıflık
≥16,0 - ≤16,9	Orta düzeyde zayıflık
≥17,0 - ≤18,4	Hafif düzeyde zayıflık
≥18,5 - ≤24,9	Normal
≥25,0 - ≤29,9	Hafif şişman (pre-obez)
≥30,0 - ≤39,9	Obez
≥ 40,0	Morbid Obez

Bel Çevresi ve Bel/Kalça Oranıyla Değerlendirme

Bel çevresi, klinik uygulamalarda ve saha çalışmalarında abdominal alandaki yağ depolanmasını saptamak için genel olarak tercih edilen kolay bir ölçümdür. Erkeklerde 102 cm, kadınlar da 88 cm sınır değer olarak kabul edilmiştir. Yetişkinlerde bel çevresinin ölçümü değerlendirilmesi Tablo 1.3.'te gösterilmiştir (Hacettepe 2015). Bel çevresi değerleri sınır değerleri aşması durumu kardiyometabolik riskin belirtici olarak kabul edilmiştir (O'Sullivan 2009). Abdominal obezite kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi hastalıklar için risk faktörüdür (Gnatiuc ve ark 2019). Abdominal obezitesi olan kişilerde ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur (Koster ve ark 2008).

Kalça çevresinin ölçümü, abdominal yağlanmadan daha ziyade deri altı yağ miktarıyla ilişkilendirilir. Bu ölçüm değeri, vücut bileşim oranının hesaplanmasında sınırlı kalmaktadır. Kalça çevresini, kişiler arasında farklı olabilen gluteal kas ve yağ kütlesi, pelvis oranları etkileyebilir (Akova ve Koçoğlu). Bel çevresinin kalça çevresine oranının erkek bireylerde 0,90'u geçmesi, kadın bireylerde 0,85'i geçmesi metabolik hastalık risklerinin arttığının belirtici olarak öngörülmüştür (Halit ve ark 2015).

Tablo 1.3. Bel çevresi ölçümleri ve risk değerlendirmesi

Bel Çevresi (cm)	Vücut Ağırlığı İle İlişkili Sağlık Riski
Erkek: < 94 Kadın: < 80	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski düşük
Erkek: >94-102 Kadın: >80-88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski yüksek
Erkek: >102 Kadın: >88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski çok yüksek

Bel Çevresi / Boy Uzunluğu Oranı Değerlendirmesi

Bel çevresi/boy uzunluğunun hesapları sonucu, abdominal yağ depolanması hakkında fikir vermesi açısından önemli olarak kabul edilir. Bel/boy oranı hastalık riskini tahmin etmede BKİ'den çok daha duyarlıdır. Ölçümü ve değerlendirilmesi BKİ'den daha pratiktir. Hesaplanmasında sadece boy uzunluğu (cm) ve bel çevresi (cm) uzunluklarının bilinmelidir. Beş yaş üzerindeki tüm bireyler için bel/boy oranının sınır değerleri farklılık göstermediği için kullanımı kolaydır. (Hacettepe 2015). Bel çevresi/boy uzunluğu sınıflandırılması Tablo 1.4.'te gösterilmiştir

Tablo 1.4. Bel/boy uzunluğu sınıflandırılması

Bel Çevresi / Boy Uzunluğu Oranı	Sınıflandırma
<0,4	Riskli
≥0,4-<0,5	Normal
≥0,5-<0,6	Riskli
≥0,6	Tedavi gerektirir

Boyun Çevresi Ölçümüne Göre Değerlendirme

Abdominal obezitenin bir göstegesi de boyun çevresi uzunluğudur. Erkek bireylerde ≥ 37 cm, kadın bireylerde ≥ 34 cm olması obezite için risk etmenidir. Metabolik sendrom ve uyku apnesiyle ilişkili bulunmuştur (Hacettepe 2015).

Deri Kıvrım Kalınlığına Göre Değerlendirme

Vücuttaki aşırı yağın büyük çoğunluğu deri altında biriktiğinden dolayı deri kıvrım kalınlığı ölçümü de obezite saptama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Kaliper

isimli cihaz ile triseps, biceps, suprascapuler ve suprailiak bölgelerden deri kıvrım kalınlığı ölçülerek cinsiyet ve yaşa göre planlanmış tablolardan tespit yapılır. Ortalama deri kıvrım kalınlığının 85. persentilin üstünde olması fazla kilolu; 95. persentilin üstünde olması obezite olarak tanımlanır (Smith ve Madden 2016).

1.1.5. Abdominal Obezite

Bireylerde karında yağ birikmesi abdominal ve visseral obezite, android tip, santral veya elma tip diye isimlendirilir (Lukaski 1987). Abdominal obeziteye baktığımızda yağ hücrelerinde büyüme meydana gelmiştir. Yani hipertrofik bir obezite modelidir (Hartz ve ark 1984).

Abdominal obezite, bazı çalışmalarda farklı değerlendirilmekle birlikte DSÖ'ye göre, bel/kalça sınır değeri erkekler için $>0,90$ kadınlar için $>0,85$ olarak belirlemiş ve bunların geçilmesi durumunu abdominal obezite olarak tanımlamıştır (Organization 2011).

Abdominal obezitede yağ dokusu göğüs ve karında toplanmışken jineoid tip obezitede yağ; alt karında, baldırlar ve kalçalar gibi vücudun alt bölümlerinde birikmiştir. Vücudun üst bölümlerinde toplanan yağ dokusundaki hücrelerin, vücut altındaki bölümlerinde yer alan hücrelere göre işlevsel farklılıklarının olduğu ve vücut üst bölgesindeki yağ hücrelerinin insüline ve katekolaminlere çok daha duyarlı olduğu ortaya koyulmuştur (Després ve ark 2008).

Abdominal obezitenin, jineoid obeziteye göre morbidite ve mortalite açısından daha riskli olduğu bulunmuştur (Shively ve ark 2009). Abdominal obezite hastalarında yüksek trigliserit, düşük HDL-Kolesterol seviyesi gözlenir (Lee ve ark 2015). Bazı çalışmalarda, abdominal obezite ile insülin direnci, HT, tip 2 DM ve artmış kan glukoz seviyeleriyle anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Shively ve ark 2009).

1.1.6. Normal Kilolu Obez Sendromu (NKO)

1981'de Ruderman ve arkadaşları tarafından ilk defa normal vücut ağırlığına sahip bireylerin de obez olabileceği fikri öne sürülmüştür. Bu araştırmacılar normal kilolu olan bazı kişilerde, obeziteyle yakından ilişkili olan tip 2 DM, koroner arter

hastalıkları, hipertansiyon, yüksek kolesterol gibi hastalıkları tespit etmiş ve bu anormalliklerin vücut adipoz dokusuyla ilgili değil bunların normal hücre büyüklüğünden daha büyük yağ hücrelerinden oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu hastalar “normal kilolu metabolik obez” olarak tanımlanmış ve 4-12 haftalık diyet ve egzersiz planıyla durumlarının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (Ruderman ve ark 1981).

Normal kilolu obez kavramı; BKİ’leri 18,5-24,9 kg/m² arasında olup vücut yağ oranı normalin üstünde olan bireyleri tanımlar (De Lorenzo ve ark 2007). De Lorenzo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NKO’lu hastaların normal vücut ağırlığına sahip hastalara göre metabolik hızlarının ve oksijen kullanımlarının daha düşük düzeyde olduğunu saptamışlardır (De Lorenzo ve ark 2007). NKO’lu bireyler, metabolik olarak obezlerin aksine, maruz kaldıkları risklerin farkında değildirler (Franco ve ark 2016).

Normal kilolu obezlerde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL), Trigliserid (TG), açlık kan glukozu, hipertansiyon gibi tanı belirteçleri olan metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi saptamak için çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada NKO grubunda; normal kilolu ve normal yağ oranına sahip kişilere göre 4 kat daha fazla MetS tespit edilmiştir (Romero-Corral ve ark 2010). Yürütülen başka bir çalışmada da HT dışında diğer MetS kriterlerinin NKO’lu bireylerde normal kilolu ve normal yağ oranına sahip kişilere göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Marques-Vidal ve ark 2010).

Başka bir araştırma sonucuna göre NKO’lu bireylerde, düşük dereceli proinflamatuvar durum, artan oksidatif stres, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Romero-Corral ve ark 2010, Madeira ve ark 2013).

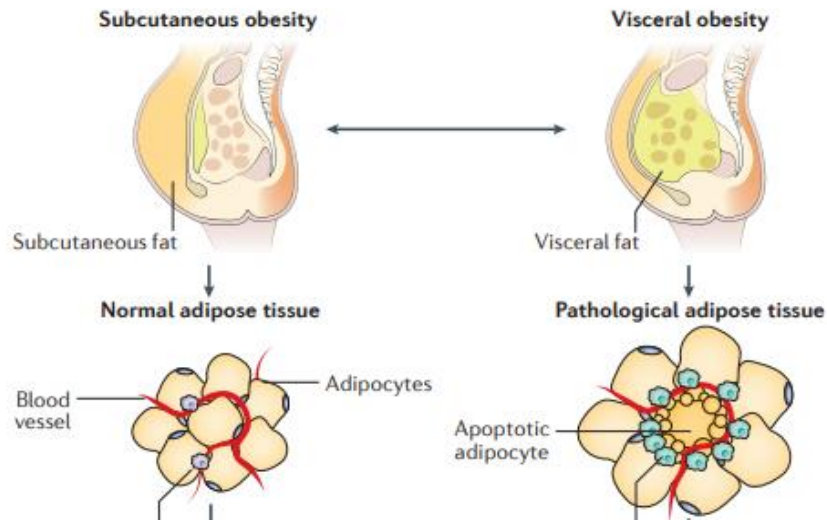
Normal BKİ, NKO ve obezite olarak 3 sınıfa ayrılan 60 İtalyan kadında oksidatif stres durumunu değerlendirilmiştir. NKO’lu bireylerin, proinflamatuvar bir durum sunmanın yanı sıra, normal vücut yağ yüzdesine sahip olanlardan daha yüksek oksidatif strese maruz kaldıklarını bildirilmiştir. Araştırmacılar vücut yağ yüzdesini,

lipid peroksitlerin oluşumu ve düşük glutatyon seviyeleri ile ilişkilendirmişlerdir (Di Renzo ve ark 2010).

Araştırmacılar vücut yağ oranının sınır değerini %30 kabul etmişlerdir ancak ilerleyen süreçlerde bu değerin üzerinde ortak bir karar birliğine varılamamış ve farklı çalışmalarda farklı sınır değerleri kabul edilmiştir. Bu değer erkeklerde %20-25 arası, kadınlarda %30-37 arasında değişim göstermiştir. Biz de çalışmamızda DSÖ verileri ışığında kadınlarda %30, erkeklerde %25 oranını üst sınır olarak kabul ettik (Kim ve ark 2014, Organization 2016).

1.1.7. Visseral Adipozite İndeksi (VAİ)

Alınan fazla enerjinin ve yağ birikiminin her vücutta verdiği reaksiyonlar farklılık gösterir. Yağın miktarı kadar nerede depolandığı da önem arz eder ve her bireyde değişiklik gösterebilir (Gonzalez-Muniesa ve ark 2017). Subkutan ve visseral olarak depolanan yağlar Şekil 1.2.' de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Subkutan ve visseral obezite (Gonzalez-Muniesa ve ark 2017).

Neeland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BKİ değeri 25 kg/m² ve 30 kg/m² olan iki kişinin karın MRI görüntüleri verilmiştir. BKİ'si düşük olan bireyde, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi yüksek bulunan visseral yağ dokusunun daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Neeland ve ark 2018). BKİ pratik

bir yöntem olarak sık kullanılsa da bireylerin yağ dağılım ve miktarını göstermemektedir. Visseral yağ dokusu ve subkutan yağ dokusu işlevleri ve sağlığa riskleri açısından büyük farklılıklar gösterir (Neeland ve ark 2018).

Yağ dağılımının önemi üzerine yapılan bir çalışmada, aynı miktarda subkutan yağ dokusuna sahip ancak yüksek/düşük miktarda visseral yağ dokusu olan bireylerde farklı glukoz toleransı gözlemlenmiştir. Visseral yağ dokusu miktarları aynı olan ancak yüksek/düşük miktarda subkutan yağ dokusu olan kişiler arasında glukoz toleransı seviyelerinin benzer olduğu ortaya konulmuştur (Ross ve ark 2002).

Yağ dağılımından etkilenen bir diğer faktör de otoimmün sistemdir. Covid-19'un artan BKİ ile ilişkili bulunmuştur. Pranata ve arkadaşları ise Covid-19 hastalarında visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusu ve toplam yağ dokusu üzerine bir araştırma yapmış ve Covid-19'un artan visseral yağ dokusuyla ilişkisi olduğunu saptamışlardır (Pranata ve ark 2021).

Büyük çaplı saha çalışmalarında bel çevresi ölçümünün abdominal yağ dokusunu tespit etmede faydalı olduğunu bildirilmiştir (Balkau ve ark 2007). Visseral yağ dokusunu saptamak için kullanılan bel çevresi ölçümünün, genel obezite belirleyicisi olan BKİ'den daha iyi bir kardiyometabolik risk belirteci olduğu öngörülmüştür (Balkau ve ark 2007). Bel çevresi ölçümünün eksik yanı farklı metabolik etkilere sahip subkutan ve visseral adipoziteyi ayırt edememesidir. Bundan dolayı visseral obeziteyi ve buna bağlı metabolik bozuklukları daha iyi tespit edebilen, klinik çalışmalarda uygulanması kolay, doğru bir indeks ile visseral yağ dokusunu saptamanın yararlı olacağı söylenmiştir (Elisha ve ark 2013, Zhang ve ark 2013). Visseral adipozitenin saptanması için mevcut belirteçlere ek olarak Visseral Adipozite İndeksinin (VAİ) eklenmesi gerekliliği bildirilmiştir (Amato ve ark 2010).

2010 yılında visseral adipozite disfonksiyonunu tahmin edebilen cinsiyetlere özgü, bel çevresi, BKİ, TG ve HDL'ye dayalı bir Visseral Adipozite İndeksi oluşturulmuştur (Amato ve ark 2010). VAİ, visseral adipozite ile anlamlı korelasyon göstermiş ve artışı kardiyometabolik risk başta olmak üzere birçok metabolik hastalıklarla anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur (Amato ve ark 2010).

1.2. Trimetilamin N-Oksit (TMAO)

Beslenme uzun yıllardır genel bir sağlık belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. Son araştırmalar, beslenme ve yaşam tarzıyla şekillenen bağırsak mikrobiyotası bileşimi ile hastalıklar arasında bir bağlantı olduğunu gostermektedir. Trimetilamin N-Oksit yediğimiz besinlerin sindiriminden elde edilen kolin, fosfatidilkolin ve karnitinden uşretilen bir metabolittir. Yakın bir zamana kadar, TMA metabolizmasının klinik onemi, kalıtsal otozomal resesif bir hastalık olan "balık kokusu sendromu" olarak da adlandırılan trimetilaminuri ile sınırlıydı (D'Angelo ve ark 2013). alışmalar bağırsak mikrobiyotasının kısa zincirli yağ asitleri, safra asitleri ve Trimetilamin N-Oksit gibi biyoaktif metabolitler oluşturarak konakçı uşzerinde sistemik etkilere sahip olabileceğini gostermektedir. Bu metabolitler ozellikle dolaşım sistemi olmak uızere bağırsak sağlığını ve diğer fizyolojik sistemleri etkiler. Normal koşullar altında bağırsak bakteri metabolitleri sağlıklı bir denge oluşturmasına rağmen, bu denge bozulduğuunda zararlı metabolitler artacaktır (Tang ve ark 2019).

Klinik alışmalar, TMAO'nun birçok patolojik durumun tanısai ve prognostik bir belirtici olabileceğini ongormektedir. Diyabet gelişimi riski ve kardiyovaskuler komplikasyonları, yuksek TMAO plazma seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Dambrova ve ark 2016, Tang ve ark 2017).

Birkaç alışma, yuksek seviyelerdeki TMAO ile artmiş kardiyovaskuler hastalıklar, diyabet ve kanser riski arasında pozitif bir korelasyona olduğunu gostermektedir. Bu nedenle, TMAO'nun diyet, bağırsak mikrobiyotası ve hastalık arasında bir bağlantı olduğu one surulmuştur. Ortaya çıkan deneysel ve klinik kanıtlar, TMAO'nun hipertansiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı etiyolojisinde rol oynayabileceğini gostermektedir. Aksine, bir dizi çalışma, proteinlerin stabilizasyonu ve hucrelerin ozmotik ve hidrostatik streslerden korunması gibi TMAO'nun koruyucu işlevlerini gostermiştir. Kan TMAO seviyesi, diyet, bağırsak mikrobiyota bileşimi ve aktivitesi, bağırsak-kan bariyerinin geçirgenliği, karaciğer enzimlerinin aktivitesi ve metilamin oranı gibi çok sayıda faktore bağlıdır. Bu nedenle, yaşam tarzı hastalıklarında spesifik bir biyobelirteç olarak TMAO'nun yararlılığı şüpheli gorumektedir (Nowinski ve Ufnal 2018, Nowiński ve Ufnal 2018).

1.2.1. Trimetilamin N-Oksit Metabolizması

Diyetle deniz ürünlerinden de alınabilen Trimetilamin N-Oksitin biyosentezi genellikle vücutta olur (Ierardi ve ark 2015, Wilson ve ark 2016). TMAO biyosentezinde kolin ve fosfotidil kolin için besin kaynakları; yumurta, soya fasulyesi, kırmızı et ve yer fıstığı; karnitin için süt ürünleri, kırmızı et, yer fıstığı ve kuşkonmazdır (Drosos ve ark 2015). Ayrıca karnitin bitkisel ve hayvansal proteinlerde var olan lizin de sentezlenebilmektedir (Tang ve Hazen 2014).

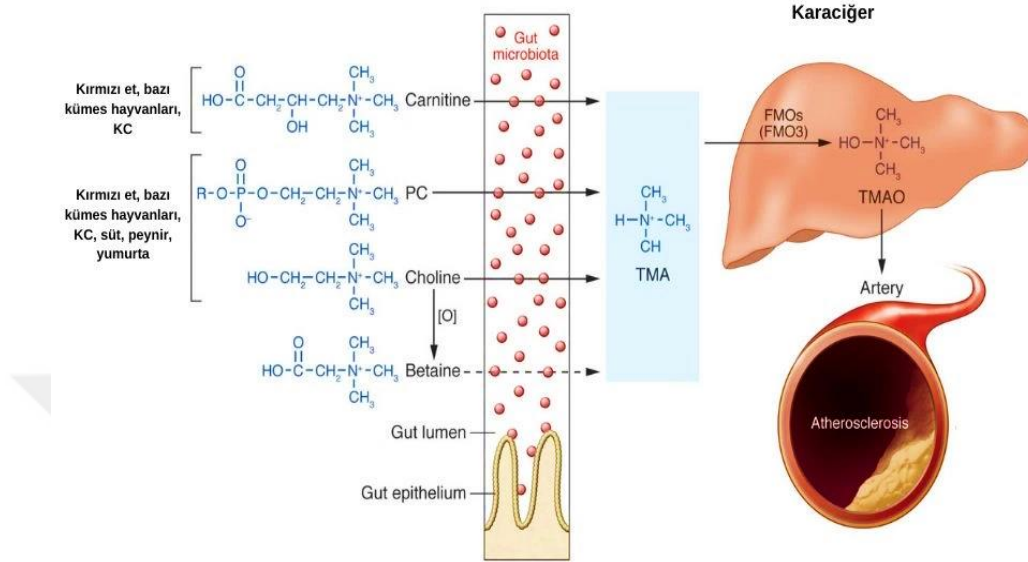
Karaciğerde ve bağırsak mikrobiyotasında kardimetabolik sistem ve birçok hastalık açısından risk faktörü olan kolin, fosfotidil kolin ve karnitinden TMAO sentez edilmektedir. TMAO biyosentezi, bağırsakta var olan bakteriyel bileşenlerden etkilendiği için bağırsak florasının sağlıklı olması immün sistem, kalp ve damar hastalıkları ve daha birçok hastalık için çok önemlidir (Drosos ve ark 2015, Richter ve ark 2015).

Karnitin, kolin ve fosfotidil kolin, ilk olarak bağırsak mikroflorasının daha çok da *Firmicutes Phylum* bakteri ailesinin reaksiyonu sonrasında trimetilamin liyaz enzimi aracılığıyla trimetilamine (TMA) çevirilir. Sonrasında TMA karaciğerde flavin monooksijenaz (FMO) enzim yardımıyla TMAO'ya çevrilerek dolaşım sistemine verilir (Richter ve ark 2015, Wilson ve ark 2016). Şekil 1.'de şematize edilmiştir.

Fosfatidilkolin metabolizmasından sorumlu bağırsak bakteri türleri tam olarak tanımlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada diyetle alınan fosfatidilkolini koline hidrolize eden fosfolipazlar için bazı *Bacteroidetes* türlerinin özellikle *B.thetaiotaomicron* ve *B.fragilis* TMA oluşumunda rol alabileceği desteklenmiştir. Ayrıca, *Erysipelotrichia* (*phylum Firmicutes*) sınıfından bakterilerin kolinden TMA üretebildiği bildirilmektedir (Sitaraman 2013, Serino ve ark 2014).

TMAO düzeylerinin kanda artması aterosklerotik plak gelişimini artırmakta, safra asitlerinin miktar ve içerik bileşimini değiştirmekte, HDLyardımlı kolesterol mekanizmasını yavaşlatmakta ve bunun sonucunda kolesterol metabolizmasını değiştirerek kalp ve damar sağlığına zararlı etkileri olmaktadır (Tang ve Hazen 2014). Ayrıca TMAO aterojenik öncüsü olan reseptör CD-36'nın ekspresyonunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (Reyhan ve ark

2011). TMAO'nun vücuttan atılımı böbrekler aracılığıyla olup renal işlev aksaklıklarında TMAO birikmesi sağlık açısından ciddi risk oluşturmaktadır (Tang ve Hazen 2014). TMA'dan TMAO oluşumu Şekil 1.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 1.3. TMA'dan TMAO oluşumu (Tang ve Hazen 2014).

1.2.2. Trimetilamin N-Oksit ve Obezite

Dünya genelinde gittikçe artan obezite prevalansı endişe vericidir. Obezitenin birçok hastalığın tetikleyicisi durumda olması obezitenin önemini daha da artırmaktadır.

Trimetilamin N-Oksit birçok hastalığın markeri olarak öngörülürken artan TMAO konsantrasyonlarının obezite ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bir çalışmada, dolaşımdaki TMAO'nun BKİ, bel/kalça oranı ve bel çevresi dahil olmak üzere obezite ölçümleri riski ile ilişkisi ile ilgili kanıtları iki çalışmada özetlenmiştir. Mevcut meta-analizin sonuçları, dolaşımdaki TMAO ile obezite arasında, artan BKİ ile pozitif bir ilişki ortaya koymuştur (Dehghan ve ark 2020).

Trimetilamin N-Oksit ile BKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir meta-analizde 13 çalışma ele alınmıştır. Bu çalışmaların 7 tanesinde yüksek BKİ ile yüksek TMAO arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Diğer çalışmalarda TMAO ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Dehghan ve ark 2020). TMAO-

obezite arasındaki olası mekanizma hakkında net veriler yoktur. Önerilen birkaç mekanizma, TMAO üreten enzim olan FMO3'ün obezite regülasyonunda ve adipoz doku oluşumundaki rolüdür (Schugar ve ark 2017).

Yürütülen bir çalışmada diyetle indüklenmiş obez farelerde TMAO üreten FMO3 enziminin silinmesi yüksek yağa karşı bir koruma sağlamıştır (Schugar ve ark 2017). TMAO ile obezite arasındaki ilişki artmış insülin direnciyle bağlantılı bulunmuştur (DiNicolantonio ve ark 2019).

1.3. Oksidan ve Antioksidan Sistemler

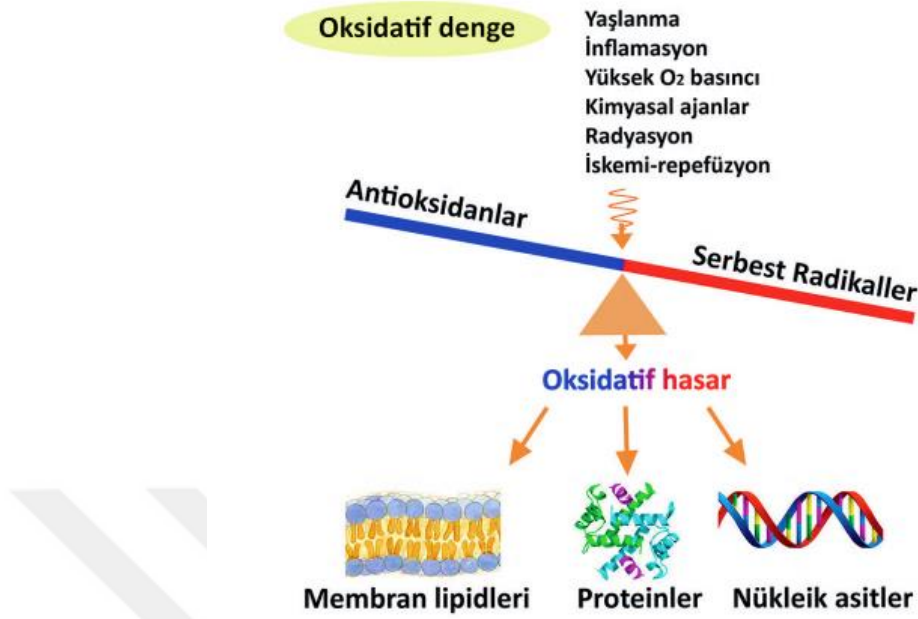
Oksijen, ilk kez bilim adamları tarafından moleküler oksijen ismiyle nitelendirilmiştir (Halliwell ve Gutteridge 2015). Yaşamın temeli, canlıların su veya havayla aldığı oksijen aracılığıyla, hidrojen ve karbon atomları ihtiva eden gıda maddelerinin organizma içerisinde katabolik fonksiyonlarla oluşturduğu enerjidir (Gutteridge 1995). Hayatın idamesinde çok önem arz eden bu gibi kimyasal reaksiyonların bazı bölümlerinde oksijen indirgenerek ROT'lar oluşur. Bu tür metabolitleri oluşturan faktörlerin tamamına oksidan madde denir (Karlsson ve Semb 1997). Reaktif oksijen türlerindeki artışların hücrel dengeyi olumsuz etkilemesini “antioksidan” olarak isimlendirilen bazı faktörler önleyebilmektedir. Antioksidanlar ROT'ları ve reaksiyonlarının homeostazını sağlayabilmek için devamlı aktiftirler (Byung 1994). Canlı organizmalar doğuştan getirdiği içgüdü yardımıyla hücrel aktiviteleri aracılığıyla meydana gelen serbest radikalleri “oksidan-antioksidan denge” içerisinde tutmayı başarır. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin bozulması organizma için bir risktir (Karlsson ve Semb 1997).

1.3.1. Oksidan Sistemler

Oksidatif Stres

Hücrel reaksiyonlar esnasında ortaya çıkan hidroksil, süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit benzeri ROT'ların artışıyla onların temizleyicisi olan antioksidanların eksikliği neticesinde oksidatif dengenin kaybolmasına oksidatif stres denilmektedir (Özcan ve ark 2015). Oksidatif dengenin şematik hali Şekil 1.4.'de gösterilmiştir.

Şekil 1.4. Oksidatif denge şeması (Özcan ve ark 2015).



Şekil 1.4. Oksidatif denge şeması (Özcan ve ark 2015).

Serbest Radikaller

Oksijen yaşam için elzem olan en temel elementtir. Enerji elde etmek için reaksiyon gösterdiğinde reaktif oksijen türlerini (ROT) ve reaktif nitrojen türlerini (RNT) oluşturur. Serbest radikaller en dış yörüngelerinde bir veya daha çok eşlenmemiş elektron barındıran, enerjileri yüksek atom/moleküllerdir. Eşlenmeyi bekleyen elektron taşıyan serbest radikaller kararsız yapıda oldukları için diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Serbest radikaller; ROT ve RNT kaynaklı olmak üzere ikiye şekilde sınıflandırılır. Vücudumuzda bazı fizyolojik veya patolojik koşullarda farklı endojen sistemler tarafından üretilmektedirler. Oksijen kaynaklılara ROT, nitrojen kaynaklılara RNT denilmektedir (Valko ve ark 2007, Lobo ve ark 2010). Vücudun normal şartlarda oksijen kullanımı esnasında mitokondri aracılığıyla serbest radikaller devamlı olarak üretilirler. Enerji oluşumu sonrasında meydana gelen serbest radikaller proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin yapılarında farklılık oluşturabilir (Shinde ve ark 2012). Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri Tablo 1.5.ve Tablo 1.6.'da gösterilmiştir

Tablo 1.5. Reaktif Oksijen Türleri (Karabulut ve Gülay 2016).

Radikal Türevler	Radikal Olmayan Türevler
Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($OH^{\cdot}$)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Peroksil ($ROO^{\cdot}$)	Hipobromöz asit ($HOBr$)
Alkoksil ($RO^{\cdot}$)	Singlet oksijen (1O_2)
Hidroperoksil ($HO_2^{\cdot}$)	Ozon (O_3)
Lipid peroksil ($LOO^{\cdot}$)	

Tablo 1.6. Reaktif Nitrojen Türleri (Karabulut ve Gülay 2016).

Radikal Türevler	Radikal Olmayan Türevler
Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	Nitrik asit (HNO_2)
Nitrojen dioksit (NO_2)	Nitrosil katyonu (NO^+)
	Nitroksil anyonu (NO^-)
	Dinitrojen tetroksid (N_2O_4)
	Dinitrojen triksid (N_2O_3)
	Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)
	Peroksinitrik asit ($ONOOH$)
	Nitronyum katyonu (NO_2^+)
	Nitril klorid (NO_2Cl)
	Alkil peroksinitrit ($ROONO$)

Reaktif Oksijen Türleri

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle süper oksit radikali oluşur. Bu oluşum çoğunlukla hücrenin mitokondrisinde gerçekleşir. Mitokondriyal elektron transfer sistemi memeli hücresinde ATP'nin ana kaynağıdır ve bundan dolayı hayatın idamesi için gereklidir. Bu sirkülasyonda enerjiye dönüşüm sırasında süperoksit radikali meydana gelir. Hücre düzeyinde oksijenin çok büyük bir kısmı suya, yaklaşık %3'ü süperoksit radikale dönüşür (Muller ve ark 2004).

Süperoksit; nötrofillerin antibakteriyel aktivitesi, apoptozis, yangı ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Süperoksit molekülü doğrudan bir zarar vermez ancak hidrojen peroksit kaynakları ve geçiş metal iyonlarını indirgeyici rolü sebebiyle zararlı etkilere yol açabilmektedir (Vincent ve ark 2004).

Hidroksil Radikali (OH[•])

Biyolojik sistemler içinde üretilen hidroksil radikali, çok güçlü bir serbest radikaldir. Hızlı reaksiyona girdiği için hücrelere etkileri daha yıkıcı olabilir. Organik asitler, nükleik asitler, aminoasitler, fosfolipidler ve karbonhidratlar gibi birçok moleküllerle reaksiyona gösterebilmektedir (Frei 1994).

Yüksüz olan H₂O₂ molekülü hücre içine kolaylıkla girebilir ve serbest radikallerden en reaktif ve en hasar verici olan hidroksil radikalini oluşturmak için kolayca parçalanabilir. Bu olaya Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu denir (Lee ve ark 2004). Haber-Weiss reaksiyonunda demir, bakır gibi bazı metal iyonları da rol alabilir. Bu reaksiyonda önce Fe⁺³ iyonu süperoksit radikali aracılığıyla Fe⁺² iyonuna indirgenir. Fe⁺² iyonu ise H₂O₂ ile reaksiyona girip hidroksil radikalini meydana getirir. Bu olaya Fenton Reaksiyonu denir (Betteridge 2000).

1.3.2. Antioksidan Sistemler

Antioksidanlar, ROT'ların meydana gelmesi ve bunların oluşturduğu zararı en aza indiren bileşiklerdir (Halliwell ve Aruoma 1991). Antioksidanlar serbest radikalleri baskılayarak organizmanın bu toksik maddelerden zarar görmemesini sağlayan veya kendi kendinin yenilenmesine fırsat tanıyan maddelerdir (Heves 2008).

Antioksidanlar serbest radikalleri temizlemesinin yanı sıra hücre hasarını da engellerler. İnsan vücudundaki antioksidanlar endojen veya eksojen yollarla vücuda girerler. Bu antioksidanlar serbest radikal süpürücü görevini üstlenirler. Böylece immün sistemin etkisini yükselterek hastalık oluşum riskini de azaltırlar (Shinde ve ark 2012).

ROT oluşumunu engellemek, bunların oluşturduğu zararları engellemek ve arınmayı sağlamak için vücuttaki savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” denir (Oral 2010).

Serbest radikallerin aşırı birikimi vücut açısından tehlikelidir. Vücudun fonksiyonlarını yapabilmesi ve hastalıklardan kaçınabilmesi içinde lazımdırlar.

Antioksidanların, bastırıcı, onarıcı, toplayıcı, zincir kırıcı olmak üzere 4 farklı etkisi vardır (Halliwell ve ark 1992).

Endojen kaynaklı olan antioksidanların sınıflandırılması Tablo 1.7.'de, eksojen kaynaklı antioksidanların sınıflandırılması Tablo 1.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 1.7. Endojen antioksidanların sınıflandırılması

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
Enzimatik Antioksidanlar	Nonenzimatik Antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

Tablo 1.8. Eksojen antioksidanların sınıflandırılması

EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
Vitamin Antioksidanlar	İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kal- siyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Folik asit (Vitamin B9)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Askorbik asit (Vitamin C)	Trolox-C (vitamin E analogu)
Gıda Antioksidanları	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
Butile Hidroksitoluen	Enzimatik olmayan serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
Butile Hidroksianizon	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
Sodyum Benzoat	Nötrofil adezyon inhibitörleri
Fe-Süperoksid Dismutaz	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar

Endojen Kaynaklı Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma mekanizmasını SOD oluşturur (Sen ve ark 2010, Sen ve Chakraborty 2011). SOD'un fizyolojik işlevi; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit radikallerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu engeller. SOD işlevi, oksijen molekülü yüksek seviyede olan dokularda daha çoktur ve doku pO_2 artışı ile doğru orantılıdır (Is ve Woodside 2001, Sen ve Chakraborty 2011).

Katalaz (CAT)

Katalaz, genellikle peroksizomlar gibi hücre içi organelde, bazen ise mitokondri ve endoplazmik retikulumda lokalizedir (Limón-Pacheco ve Gonsébat 2009). Katalaz enzimi 4 tane hem grubu bulunduran bir hemoproteindir ve her alt birimi ek olarak bir molekül NADPH içerir. Bu molekül enzimin kararlı bir yapıda olmasını sağlar. Katalaz, SOD'ın oluşturduğu H_2O_2 'yi peroksidazlarla beraber oksijen ve su molekülüne ayırır (Akkuş 1995).

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Enzimatik yapıda olan ve selenyum elementi içeren GPx eritrositlerde bulunan en güçlü antioksidandır. Vitamin E defektinde eritrositleri oluşabilecek membran zararına karşı koruma sağlar (Is ve Woodside 2001).

Glutasyon Redüktaz (GR)

Flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren GR enzimi, hücre içerisinde GSH-Px yardımıyla hidroperoksitlerin indirgenmesiyle oluşan okside glutatayonun indirgeyicisi olarak görev üstlenir (Sen ve ark 2010, Society 2011).

Endojen Kaynaklı Non-Enzimatik Antioksidanlar

Glutasyon (GSH)

Biyosentezi karaciğerde olan glutasyon, sistein ve glisinden oluşur ve neredeyse bütün ökaryotik hücrelerde sentezlenir. Glutasyon, hücreleri oksidatif zarara karşı korur ve aynı zamanda hücre içi indirgeyici bir ajan olarak görev yapar.

Ek olarak hücrenin redoks statüsünü korumak, temizleme işlemlerinin gerçekleşmesinde eikosanoidlerin biyosentezinde, hücre içi sinyal sisteminin regülasyonunda da antioksidan olarak görev alır.

Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), farklı birçok yerden sentezlenmekle birlikte genellikle pineal bezden üretilir ve buradan dolaşım sistemine verilir. Karanlık ortamda triptofandan sentezlenir. Etkili bir antikanserojen olduğu bulunmuştur. Melatonin, hücreyi serbest radikallerin zararlı etkilerinden ve organizmadaki makromolekülleri oksidatif hasardan korumaya yardımcı olur. Protein ve lipitlere ek olarak çekirdek DNA'sını ve mitokondriyel DNA'yı korumaya yardımcı olur. Melatoninin faaliyet alanı çok geniştir. Aynı zamanda melatonin elektron taşıma sisteminin yetkinliğini artırarak elektron kaçaklarını ve serbest radikal oluşumunu en aza indirir (Reiter ve ark 2001, Kilic 2004, Hevia ve ark 2014).

Albümin

Albümin, vücuttaki osmotik dengeyi sağlayan ve organizmanın farklı bölümlerinde sıvı dağılımı görevini üstlenmiş çok önemli bir proteindir. Albümin insan plazmasında yaklaşık olarak 35-50 mg/ml arasında bulunur. Bu protein plazmadaki en önemli ve en etkili antioksidanlardan biri olarak görülür. İndirgenmiş sistein 34 sayesinde albümin hidroksil grubunu detoksifiye edebilir. Ayrıca birçok fizyolojik ve farmakolojik öneme sahiptir (Roche ve ark 2008).

Selenyum

Bağışıklık düzenleyici ve antioksidan olarak görev yapan selenyum aminoasit sentezinde görev alır. Bu element, glutatyon peroksidaz etkinliğini artırarak reaktif oksijen türelerinin oluşumunu engeller. Selenyum, selenosistein olarak adlandırılır ve selenoprotein işlevleri için gereklidir (Kim ve ark 2014).

Eksojen Kaynaklı Vitamin Antioksidanlar

α -Tokoferol (Vitamin E)

Çok güçlü bir antioksidan olan Vitamin E'nin çoğu hücre membranında yer alır. Membranda serbest radikallerin oluşumunu ve lipid peroksidasyonu engeller. E vitamini, sekiz stereoizomere sahip asimetrik yapıda olan bileşiktir. Formlar α , β , γ , δ tokotrienol ve α , β , γ , δ tokoferol ve şeklinde gruplandırılır. En aktif formu α -tokoferoldür. α -tokoferolün en temel fonksiyonu lipit peroksidasyonuna karşı koruma sağlamaktır.

β -karoten (Vitamin A)

Karotenoid aiesinden olup Vitamin A'nın öncü maddesidir. Yağda çözünür. Aktif formdaki A vitaminine çevrilebildikleri için provitamin olarak tanımlanırlar. Retinada retinole çevrilir ve karanlık ortamlarda görme fonksiyonu için lazımdır. β -karoten, güçlü bir antioksidandır ve singlet oksijeni bastırabilir, süperoksit anyon radikalin süpürebilir ve peroksit radikalleriyle doğrudan etkileşime girebilir (Pham-Huy ve ark 2008, Karabulut ve Gülay 2016).

Folik asit (Vitamin B9)

Folik asit (pteroilglutamik asit, vitamin B9) suda çözünen bir vitamindir. Folik asit, eritrosit üretiminde ve DNA sentezi görev alır. Gebelik, bebeklik ve çocukluk gibi büyüme dönemlerinde hücre bölünmesinde rol alır. Güçlü bir antioksidan olan folik asit ROT'u ortamdan uzaklaştırır. Kandaki homosistein düzeylerini düşürmede etkili bulunmuştur (Title ve ark 2000, Ebaid ve ark 2013).

Askorbik asit (Vitamin C)

Vitamin C, suda çözünebilen bir vitamindir. Çok güçlü bir antioksidan olan askorbik asit bir çok serbest radikali temizler ve oksidatif hasara karşı koruma sağlar. Kollajen biyosentezinde görevi olan, prolinin ve lizin hidroksilasyonu için elzemdir. Safra asidi üretiminde, tirozinden epinefrin sentezlenmesinde görev alır. Aynı zamanda immün sistemde ve yara iyileşmesinde görev alır (Li ve Schellhorn 2007, Karabulut ve Gülay 2016).

1.3.3. Obezite ve Oksidatif Metabolizma

Oksidatif stres, hücrenin oksidan-antioksidan sistemindeki dengesizlikten dolayı oluşur. Obezitede artış gösteren ROT'lar açlık-tokluk metabolizmasında ve vücut ağırlığının dengede tutulmasında etkindirler. ROT arttığında, protein lipid, DNA gibi makromoleküller üzerinde oksidasyona bağlı hücre zedelenmeleri oluşur. Oksidatif stresin adipoz dokuda artışı obez bireylerde metabolik sendrom oluşmasına yol açar. Kalori azaltılması veya egzersizle birlikte ağırlık kaybı oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur.

Miyokardiyal metabolizma obezitede arttığından dolayı oksijen kullanımı da fazlaşır. Böylece mitokondriyal solunumla hidroksil, hidrojen peroksit ve süperoksit oluşumunda artma gözlenir. Oksidatif stresin obeziteyi stimüle ettiği bilinmektedir (Furukawa ve ark 2017). Obezlerde oksidatif hasar belirteçleri daha fazla olduğu saptanmış ve bu durum yağ oranı ve BKİ ile ilişkilendirilmiştir (Pihl ve ark 2006). Aşırı kalori alımı, yağı ve karbonhidrat içeriği yüksek bir diyet, trans yağların ve doymuş yağ asitlerinin fazla alınması, süperoksit oluşumu, gliseraldehid oksidasyonu oksidatif fosforilasyon, ve poliolhekzamin yolu gibi mekanizmalarla oksidatif stres oluşturur (Savini ve ark 2013). Yüksek miktarda yağ ve karbonhidrat içeren beslenmeden sonra enerjinin trigliserid olarak depolanmasında ve mitokondriyal oksidasyonda artış olur. Adiposit farklılaşması, preadiposit çoğalması, ve adiposit büyüklüğü oksidatif stresle birlikte artar (Le Lay ve ark 2014). Obeziteye paralel olarak oksidatif stresin artışı, adipoz dokunun artışı ile doğrudan ilişkilidir. Yağın aşırı depolanması, yağ hücreleri kaynaklı baskı sebebiyle hücre hasarına neden olabilir. Hücrenin zedelenmesi sonucunda fazlaca sitokinler oluşur. Sitokinler, dokularda lipid peroksidasyonunu artırarak ROT oluşumuna neden olurlar. Sitokin seviyelerindeki artış, oksidatif stresin artışından da sorumlu tutulmuştur (Avignon ve ark 2012).

Birçok çalışmada obez bireylerdeki oksidatif stres artışının altında yatan mekanizmalar hakkında farklı görüşler ortaya atılmıştır. Lipit ve glikoz metabolizmasındaki değişimler, kronik inflamasyon, doku işlevinde bozukluklar, aşırı leptin üretimi ve postprandiyal anormal ROT artışı bunlardan birkaçıdır (Serra ve ark 2013, Le 2015). Yağ hücrelerinde insüline cevap olarak ROT oluşumu olur.

Oksidatif stres sebebiyle obezitede ROT oluşumunun artmasıyla yüksek seviyede trigliseritin (TG) de adenin nükleotitlerinin yer değiştirmesini engelleyerek süperoksitlerin ortaya çıkmasına yol açtığı bulunmuştur (Mahadev ve ark 2004, Monteiro ve Azevedo 2010).

Obez kişilerde GPx, katalaz (CAT) ve SOD enzimlerinin çalışma kapasitesi sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur (Ozata ve ark 2002). Yapılan araştırmalarda, obez bireylerde antioksidan enzimlerin haricinde A, C, E, vitaminleri, glutasyon ve beta-karoten antioksidan seviyelerinin de azaldığı tespit edilmiştir. Vücutta oksidan-antioksidan dengeyi sağlayan endojen ve ekzojen birçok faktör vardır. Beslenme, egzersiz yapma, inaktif yaşam biçimi, ilaçlar, yaşlanma, stres, doku hasarı ve kronik hastalıklar bu dengenin korunmasında görev alırlar. Vücutta besinlerle alınan yağın türü ve miktarı, gıdaların kalorileri, mineral alımı gibi birçok diyetel faktörler oksidan-antioksidan dengeyi etkileyebilmektedir. Metabolik hastalıklar ve obezitenin azaltılmasında antioksidanlardan zengin besinler önemlidir (Hermsdorff ve ark 2011).

1.3.4. Trimetilamin N-Oksit ve Oksidatif Metabolizma

Obez bireylerde, BKİ ve bireylerin yağ oranı ile orantılı olarak oksidatif stres göstergelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Pihl ve ark 2006). Yapılan bir çalışma TMAO'nun SIRT1 ekspresyonunu baskıladığını, oksidatif stresi indüklediğini ve endotele bağlı nitrik oksit (NO) üretimini bozduğunu göstermektedir (Ke ve ark 2018).

Başka bir çalışmada yaşlanmanın dolaşımdaki TMAO düzeylerini artırdığını, bu da vasküler inflamasyonu ve oksidatif stresi artırarak nitrik oksit sentazının (eNOS) kaynaklı NO biyoyararlanımını bozabileceğini ve yaşlanmayla ilişkili endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Li ve ark 2017). Bulgularda, dolaşımdaki TMAO seviyeleri, muhtemelen kolesterol metabolizması ve oksidatif stresi etkileyerek kardiyovasküler hastalığı (KVH) öngörebileceği ileri sürülmüştür (Randrianarisoa ve ark 2016).

Bir çalışmada yüksek oranda sığır eti diyetinin tknetimi, diyetteki yağ içeriğine ve bileşimine bağlı olarak gastrointestinal ve/veya sistemik oksidatif stresi, TMAO oluşumunu ve inflamasyonu uyarabileceği bulunmuştur (Van Hecke ve ark 2016).

Veriler, TMAO'nun oksidatif stresi önemli ölçüde tetiklediğini ve aktive TXNIP-NLRP3 inflamasyonu tetiklediğini, inflamatuvar sitokinler interlökin IL-1 β ve IL-18'in doza ve zamana bağlı bir şekilde salındığını, ancak endotelyal nitrik oksit sentazının (eNOS) ve üretim nitrik oksit (NO) inhibe edildiğini bulmuştur (Sun ve ark 2016). Benzer şekilde, başka bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında 6 aylık oral L-karnitin desteğinin plazma TMAO'yu önemli ölçüde artırdığını, ancak oksidatif stres (malondialdehit) ve vasküler hasar belirteçlerinin azaldığı belirtilmiştir (Fukami ve ark 2015).

Sağlıklı yaşlı kadınlarda 24 hafta süreyle L-karnitin takviyesi ile indüklenen seçilmiş oksidatif stres belirteçleri ile plazma TMAO konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırma TMAO ile herhangi bir oksidatif stres belirteci arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (Olek ve ark 2019).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ekim 2020-Nisan 2021 tarihlerinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne yeni alınan personelin işe giriş muayenesi esnasında yapılan görüşme neticesinde gönüllülüğü kabul eden bireylerden sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma öncesinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 21.10.2020 tarih ve 2020/488 numaralı onay kararı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 20-65 yaş arasında olmak,
- Herhangi bir vitamin/gıda takviyesi almamak,
- Gebe ve emzikli olmamak,

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 20 yaş altı, 65 yaş üstü bireyler,
- Gebe ve emzikli olanlar
- Herhangi bir vitamin/gıda takviyesi alanlar
- 1 paket/gün sigara içenler
- 1 kadeh/gün alkol tüketenler

2.1. Örneklem Seçimi ve Veri Toplanması

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne yeni alınan personelin işe giriş muayenesine gelen ve gönüllülüğü kabul eden 20-65 yaş arasındaki 120 birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin açlık venöz kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serum/plazma örnekleri 1.5 ml'lik eppendorf tüplere konulup, -40 °C'de çalışma anına kadar muhafaza edildi. Rutin kan tetkiklerinden artan kanda TMAO ABSciex Api 3200 LC/MS/MS cihazı ile, TAS-TOS spektrofotometrik yöntemle Beckman AU5800 otoanalizöründe çalışıldı.

Rutin alışılan Glukoz, Triglicerit, Kolesterol, HDL, LDL, Üre, Kreatinin, ALT, AST ve İnsülin değerleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi HBSY'den alındı.

Çalışmada veriler değerlendirilirken 4 farklı grup baz alınmıştır. Bu gruplamalar; BKİ, abdominal obez, normal kilolu obez (NKO) olma durumu ve insülin direncinin varlığına göre yapılmıştır. BKİ'leri 19-24,9 kg/m² olanlar normal kilolu, BKİ'leri 25-29,9 kg/m² olanlar fazla kilolu, BKİ'leri 30 kg/m² ve üzeri olanlar obez olarak sınıflandırılmıştır.

Abdominal obez grubu oluşturulmasında DSÖ'nün tanımına göre bel/kalça oranının erkek bireylerde >0,90, kadın bireylerde >0,85 olması kriter olarak belirlenmiştir.

NKO'lu gruplar yine DSÖ verilerine göre oluşturulmuş ve BKİ'leri normal aralıktaki olup vücut yağ yüzdesi erkeklerde >%25, kadınlarda >%30 olanlar NKO grubuna dahil edilmiştir. Yağ yüzdeleri yine bu oranları geçmiş BKİ'si >25 kg/m² olanlar fazla kilolu obez (FKO) grubuna koyuldu.

HOMA-IR değeri ≥2,5 olanlar insülin direnci var olan gruba dahil edilmişlerdir.

2.2. Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların boyları Seca 264 dijital boy ölçer cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ağırlık, vücut yağ ağırlığı, vücut yağsız ağırlık, beden kitle indeksi, vücut yağ oranı, visseral yağlanma alanı (VYA), bel/kalça oranı ölçümlerinde DSM-BİA yöntemiyle In-Body 770 cihazı (Biospace Co., Güney Kore) kullanılmıştır. Beden kitle indeksi sonuçları Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre; zayıfların BKİ'si 18,5 kg/m²'in altında, normal kiloya sahip olarlar 18,5 – 24,9 kg/m², fazla kilolular 25– 29,9 kg/m², obezler ise 30,0 kg/m² ve üstü olarak sınıflandırıldı (Organization 2006).

In-Body 770 cihazı, visseral yağ dokusu içeriğini temsil eden iç organ yağ alanını 100 cm²'nin altında olan değerler normal, 100 cm²'nin üstünde olan değerler yüksek olarak nitelendirilmektedir.

In-Body 770 cihazıyla, bireylerin kimlik bilgisi, yaşı, boy uzunluğu ve cinsiyeti girilmiştir. Bireylerin çıplak ayaklar ile aletin üzerine çıkması ve üzerinde ince kıyafetlerin kalması sağlanmıştır. Tetrapolar olan aletin metal kollarından hasta iki elle tutup, ayaklarını da çıplak olarak cihazın üzerindeki metal işaretli alana basması istenmiştir. Yaklaşık 60 saniyelik bir süre içerisinde hasta sabit kalarak vücudun her 5 segmentinde (sağ kol ve sol kol, gövde, sağ bacak ve sol bacak) 6 değişik frekansta (1-5-50-250-500-1000 kHz) 30 impedans ölçümü, vücudun her 5 segmentinde 3 değişik frekans (5kHz, 50kHz, 250kHz) kullanarak 15 reaktans (Xc) ölçümü alarak test yapılmış ve test sonrası sonuçlar cihaza kaydedilip yazdırılmıştır.

Bel çevresi ölçümünde kişi ayakta iken sağ tarafında kaburga kemiğinin en altı ile kalça kemik çıkıntısı arasındaki orta nokta belirlendi. Mezura yardımıyla ölçüldü. Kalça çevresi birey ayakta dururken kalçanın en geniş çevresinden mezura ile ölçüldü.

2.3. VAI ve HOMA-IR Hesaplamaları

Kadınlar için VAI: $(BÇ/[36,58+(1,89 \times BKİ)]) \times (TG/0,81) \times (1,52/HDL)$

Erkekler için VAI: $(BÇ/[36,68+(1,88 \times BKİ)]) \times (TG/1,03) \times (1,31/HDL)$

Formülde BÇ santimetre, BKİ birimi kg/m^2 , TG ve HDL mmol/L, 'dir.

HOMA-IR: Açlık glukoz (mg/dL) $\times$ Açlık insülin ($\mu IU/ml$)/405 formülüne göre hesaplanmıştır.

2.4. TMAO ve TAS, TOS Ölçümleri

TMAO Ölçümü

Döteryumlu Trimetilamin-N-oksit (d9-TMAO), Cambridge Isotope Laboratories'den (Catalog: DLM-4779-1) satın alındı. Diğer tüm reaktifler, Sigma-Aldrich den satın alındı.

Çalışma, Liam M. Heaney ve arkadaşlarının çalışması modifiye edilerek gerçekleştirildi. Çalışmada TMAO için Q_1 ve Q_3 sırası ile en iyi atomik kütle birimi 59-76, d9-TMAO için ise 68-85 olarak belirlendi (Heaney ve ark 2016).

Analizler için önceden hazırlanmış plazma örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan ABSCIEX API 3200 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi kütle spektrometri (LC-MS/MS) cihazında Phenomenex Luna (50mmx4.6,5µ) C18 HPLC kolon kullanılarak Turbo Ion Spray Elektrospray (ESI) kaynaklı pozitif modda çalışıldı. Analiz sırasında iki mobil faz kullanıldı. A pompasında %0,1'lik formik asit içeren Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) grade su, B pompasında %0,1'lik formik asit içeren metanol akışı ile gradient oluşturuldu.

Serum örnekleri ependorf tüplere 250 µL olacak şekilde pipetlendi. Üzerine TMAO'nun izotopu olan, d₉ dan 100 µL internal standart olarak eklendi. Serumdan proteinleri ayırtmak için denatürasyon işlemi yapıldı. Bunun için d₉ izotop eklenmiş örneğe 1000 µL alkol ilave edildi. Alkol ilave edildikten sonra numuneler önce 30 saniye vortekslenip daha sonra santrifüj edildi. Daha sonra tüplerden supernatant kısmı alınarak başka tüplere aktarıldı. Tüplerdeki sıvı azot gazı altında uçuruldu. Uçurma işlemi sonrası tüplere 250 µL distile su ilave edilerek vortekslendi. Çözünen numuneler HPLC viallere konarak, viallerin kapakları kapatıldı ve otosamlara yerleştirilerek analiz için HPLC aracılığıyla cihaza enjekte edildi. Sonuçlar, LC-MS/MS cihazının Analyst Software sisteminden elde edildi.

Serum Total Oksidan ve Antioksidan Seviye Ölçümü

TAS ve TOS analizleri, Rel Assay Diagnostics (Turkey) marka ticari kitler kullanılarak Beckman Coulter AU5800 Series (Japan) cihazda çalışılmak üzere aplike edildi. Aplikasyon işlemlerinden sonra Rel Assay Diagnostics (Turkey) marka kitler kullanılarak Beckman Coulter AU5800 Series (Japan) marka otoanalizörde fotometrik yöntemle ölçüldü. TOS'un TAS'a bölünmesi OSI indeksini oluşturmaktadır. TAS ve TOS'un birimlerinin benzer olması sağlandı.

$$OSI = [(TOS, \mu\text{mol/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox equivalent/L})]$$

Numunelerdeki oksidanlar, demirli iyon-şelatör kompleksini ferrik iyon okside ederler. Bu olay, reaksiyonun olduğu yerde fazla miktardaki arttırıcı moleküller ile uzun sürer. Ferrik iyon, asidik ortamda kromojen ile renkli kompleks oluşturur. Renk konsantrasyonu spektrofotometrik olarak ölçülebilir ve

numunelerdeki total oksidan miktarlarıyla orantılıdır. Ölçümü kalibre etmek için H_2O_2 molekülü kullanılır. Çıktılar litre başına düşen mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden belirtilir.

2,2'-azino-bis (3-etilbenzthiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin meydana getirdiği özgün rengin ortama eklenen numunedeki antioksidanlar ile açılması prensibine dayanarak total antioksidan seviye saptandı. Otomatik ölçüm yöntemiyle belirlendi. Koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini numunelerdeki antioksidanlar, renksiz indirgenmiş olan ABTS formuna indirger. 660 nm'de absorbans farklılığı numunenin toplam antioksidan seviyesi ile orantılıdır. Ölçüm, Trolox Eşdeğeri olarak bilinen sabit bir antioksidan standart çözeltisi ile kalibre edilir. Sonuçlar mmol Trolox equivalent/l olarak verilir.

2.5. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler R 3.6.0 (<https://www.r-project.org>) programı yardımıyla gerçekleştirildi. Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Sayısal değişkenlere ilişkin bulgular ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik değişkenlerin bulguları ise sıklık (n) ve yüzdelik (%) şeklinde sunuldu. Çalışmada bireylerin 4 farklı şekilde gruplaması yapıldı. Bu gruplamaların hastaların demografik özellikleri ve kan parametrelerine ilişkin farklılıkları bağımsız örneklem t -testi, Tek Yönlü Varyans analizi, Mann-Whitney U testi, ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırıldı. Kruskal Wallis testleri ve Tek yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı bulunan parametreler için sırasıyla Tukey HSD ve Bonferroni düzeltmeli Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki ilişkiler Spearman'ın ρ korelasyon katsayısı (r) ile incelendi. $r=0,01-0,29$ zayıf ilişki, $r=0,30-0,70$ orta düzeyde ilişki, $r=0,71-0,99$ güçlü ilişki olarak ifade edildi. (Köklü ve ark 2007) Visseral adipoz indeksinin BKİ, NKO ve abdominal obezite gruplarını ön görmedeki tanı performansları işlem karakteristik eğrileri (ROC) yardımıyla belirlendi. Eğri altında kalan alanlar %95 güven aralığı ile DeLong yöntemi kullanılarak hesaplandı ve en uygun kesim noktası için Youden indeks kriteri kullanıldı. Belirlenen en uygun

kesim noktaları içim duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif tahmin değerleri belirlendi. İstatistiksel testlerde, anlam seviyesi %5 alındı.



3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 120 kişi dahil edildi. Katılan bireylerin 67'si kadın, 53 tanesi erkek idi. Çalışmaya katılan bireylerin tüm sınıfların cinsiyete göre dağılımı ve grup yüzde değerleri Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Bireylerin cinsiyete göre dağılımı ve grup yüzde değerleri

Gruplar		Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
BKİ	Normal	45	15,8	24	12,5	69	57,5
	Fazla kilolu	19	37,5	15	20	34	28,3
	Obez	10	8,3	7	5,8	17	14,1
Abd. Obez	Normal	55	45,8	35	29,1	90	75
	Obez	18	15	12	10	30	25
NKO	Normal	31	25,8	31	25,8	62	51,6
	NKO	3	2,5	14	11,6	17	14,1
	FKO	9	7,5	15	12,5	24	20
	Obez	10	8,3	7	5,8	17	14,1
HOMA-IR	Yok	30	25	56	46,6	86	71,6
	Var	23	19,1	11	9,1	34	28,3

Tüm gruplara ait veriler aşağıda verilen tablolarda özetlenmiştir. Tablo 3.2., Tablo 3.3., Tablo 3.4. ve Tablo 3.5'te sınıflamalara ait antropometrik ölçümler, biyokimyasal bulgular ve TMAO, TAS, TOS, OSİ ve VAI değerleri verilmiştir. Tablo 3.6.'da tüm bireylerin biyokimyasal bulgularla korelasyon değerleri verilmiştir. Tablo 3.7.'de ise tüm bireylerin TMAO, TAS, TOS, OSİ, VAI ve VYA değerleri arasındaki korelasyonlar özetlenmiştir. Tablo 3.8.'de BKİ, NKÖ ve abdominal obez grupları için VAI kesme noktaları (cutoffs) belirlenmiştir. Normal dağılan veriler Ort±Std şeklinde, normal dağılma uymayan veriler Medyan (Min-Max) şeklinde ifade edilmiştir.

Grafik 3.1., Grafik 3.2., Grafik 3.3. ve Grafik 3.4. 'te sırasıyla BKİ, NKÖ, abdominal obez ve HOMA-IR gruplarındaki TMAO, TAS, TOS, OSİ ve VAI değerlerinin anlamlı olan değerlerine ilişkin bilgiler özetlenmiştir. Grafik 3.5. ve Grafik 3.6.'da gruplara ait TMAO değerleri, Grafik 3.7. ve Grafik 3.8.'de grupların TAS, TOS, OSİ ve VAI değerleri verilmiştir.

Tablo 3.2. BKİ sınıflamasına ait bulgular

	Normal Kilolu (n=69)	Fazla Kilolu (n=34)	Obez (n=17)	P
Kilo (kg)	60,2(43,4-79,6) ^{a,b}	78,1(58,4-99,7) ^{b,c}	94,8(76,8-107) ^{a,c}	p=0,0001
Kas Ağırlığı (kg)	24,1(17,3-41,9) ^{d,e}	30,4(19-43,8) ^d	34,7(24,4-40,8) ^e	p=0,0001
Yağ Yüzdesi	24,1±6,4 ^{f,g}	31,3±8,4 ^f	37,8±6,7 ^g	p=0,0001
VYA (cm²)	63,1±19,7 ^{h,i}	114,5±34 ^h	164,9±35,3 ⁱ	p=0,0001
Bel/Kalça (cm)	0,75(0,65-0,94) ^{i,j}	0,87(0,73-1) ^{i,k}	0,98(0,68-1,1) ^{j,k}	p=0,0001
Glukoz	87(63-126) ^l	93(74-109)	95(81-200) ^l	p=0,002
İnsülin	7,1(2,3-65,1) ^m	8,2(2,93-41,5)	11,85(2,95-91,7) ^m	p=0,042
HOMA-IR	1,53(0,55-20,2) ⁿ	1,86(0,54-11)	2,99(0,68-25,6) ⁿ	p=0,017
Kolesterol	192,4±27,9 ^o	203,6±36,9	216,7±58 ^o	p=0,038
Trigliserit	90(41-252) ^ö	119,5(36-321)	133(72-271) ^ö	p=0,004
HDL	55(46-83) ^{p,r}	51(31-72) ^r	50(36-72) ^p	p=0,012
LDL	111(68-176)	121(67-205)	130(32-231)	p=0,055
Üre	23(12-42)	24(16-44)	23(11-74)	p=0,639
Kreatinin	0,78(0,53-1,78)	0,75(0,38-1,24)	0,88(0,59-1,23)	p=0,415
ALT	13(2-60)	14(4-40)	16(6-64)	p=0,893
AST	18(11-52)	22(11-60)	21(14-40)	p=0,057
TMAO	181(48,3-1050) ^s	226(109-1230)	253(110-800) ^s	p=0,013
TAS	1,44(1,1-2,06)	1,49(1,1-1,97)	1,55(1,2-1,96)	p=0,117
TOS	8,54(1,24-41,1)	8,57(0,6-25,5)	10(2,81-46,5)	p=0,211
OSİ	5,57(0,87-36,41)	5,69(0,3-17,38)	7,13(1,6-25,18)	p=0,351
VAİ	2,4(0,90-6,97) ^{t,u}	3,1(1-12,2) ^{u,v}	3,5(2,2-8,3) ^{t,v}	p=0,004

a:Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, b: Normal kilolu ile fazla kilolu arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, c:Fazla kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,014$, d:Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, e:Normal

kilolu ile fazla kilolu arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0004$, f :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, g :Normal kilolu ile fazla kilolu arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, h :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, $ı$:Normal kilolu ile fazla kilolu arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, i :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, j :Normal kilolu ile fazla kilolu arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, k :Fazla Kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,014$, l :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,001$, m :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,001$, n :Normal Kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,006$, o :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,04$, $ö$:Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,002$, p :Normal Kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,044$, r :Normal kilolu ile fazla kilolu arasındaki anlamlılık değeri $p=0,008$, s :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,015$, t :Normal kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,02$, u :Normal kilolu ile Fazla kilolu arasındaki anlamlılık değeri $p=0,032$, $ü$: Fazla kilolu ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,03$.



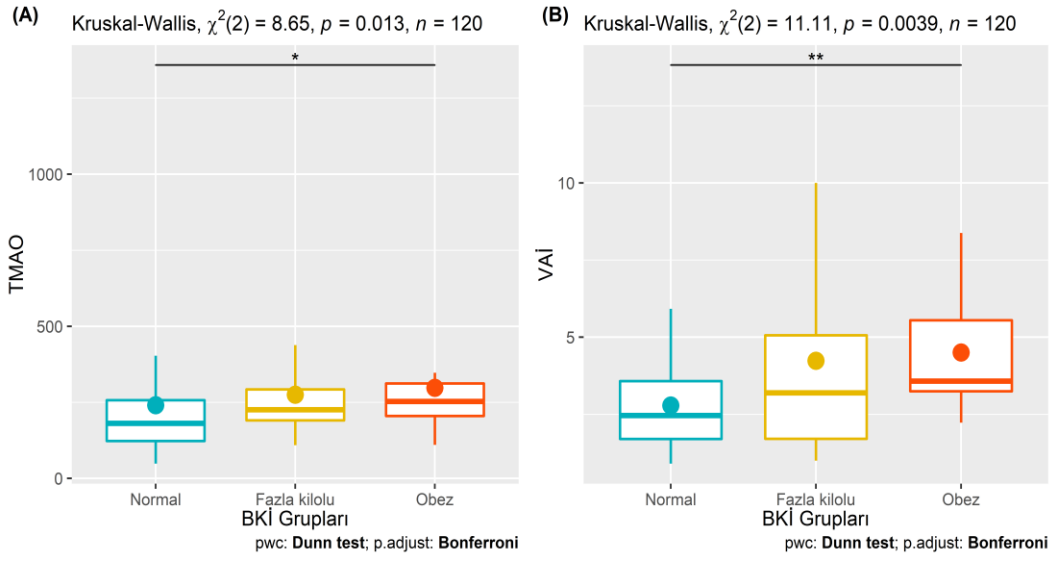
Tablo 3.3. NKO sınıflamasına ait bulgular

	Normal (n=62)	NKO (n=17)	FKO (n=24)	Obez (n=17)	P
Kilo (kg)	65,2±12,4 ^{a,b}	59,5±6,2 ^{a,c,d}	77±9,2 ^{a,c,e}	93,7±8,5 ^{b,d,e}	p=0,0001
Boy (cm)	171,3±8,0 ^{f,g}	164,1±6 ^f	165,7±8,7 ^g	170,2±7,2	p=0,0019
Kas Ağırlığı (kg)	26,7(17,8-43,8) ^h	21,6(17,3-30,3) ^{h,i}	26,3(19-40,9) ⁱ	34,7(24,4-40,8) ⁱ	p=0,0001
Yağ Yüzdesi	21,5±4,7 ^{k,l,m}	31,9±3,1 ^{k,n}	35,6±5,5 ^l	37,8±6,5 ^{m,n}	p=0,0001
Bel/Kalça (cm)	0,79(0,66-0,96) ^{o,ö}	0,76(0,69-0,9) ^{p,r}	0,89(0,73-1) ^{o,p}	0,98(0,68-1,1) ^{ö,r}	p=0,0001
Glukoz	88,5(72-126)	86(63-95) ^s	93(74-109)	95(81-200) ^s	p=0,004
İnsülin	6,8(2,3-65,1)	6,8(3,5-33,8)	9,1(2,9-22,1)	11,8(2,95-91,7)	p=0,072
HOMA-IR	1,5(0,55-20,2)	1,4(0,74-7,94) ^t	2,0(0,53-5,97)	2,9(0,67-25,6) ^t	p=0,032
Kolesterol	186(122-269)	184(167-247)	203(140-308)	205(96-327)	p=0,236
Trigliserit	90(41-282) ^u	84(43-252) ^ü	137,5(36-321)	133(72-271) ^{u,ü}	p=0,009
HDL	53,5(34-83)	55(44-79)	52(31-72)	50(36-72)	p=0,141
LDL	111,5(67-195)	114(93-174)	123,5(91-205)	130(32-231)	p=0,177
Üre	23,6(12-42)	20(15-32)	23,5(16-44)	23(11-74)	p=0,445
Kreatinin	0,86(0,38-1,78) ^v	0,68(0,53-1,0) ^{v,y}	0,71(0,60-1,1)	0,88(0,59-1,23) ^y	p=0,005
ALT	14(2-60)	12(3-56)	10,5(4-37)	16(6-64)	p=0,240
AST	18,5(11-60)	19(12-31)	19,5(11-41)	21(14-40)	p=0,397
TMAO	186(48,3-1230)	209(111-599)	207(109-483)	253(110-800)	p=0,192
TAS	1,48(1,11-2)	1,3(1,22-1,88) ^z	1,4(1,1-1,68)	1,55(1,2-1,96) ^z	p=0,024
TOS	6,6(0,60-41,16)	9,9(4,32-17,8)	10,3(2,2-23,7)	10(2,81-46,5)	p=0,137
OSİ	4,7(0,30-36,4)	6,8(3,3-12,9)	6,4(1,66-17,2)	7,1(1,67-25,1)	p=0,126
VAİ	2,3(1,0-10,5) ^{x,q}	3,03(0,90-6,9) ^x	4,58(1,0-12,2)	3,5(2,2-8,3) ^q	p=0,005

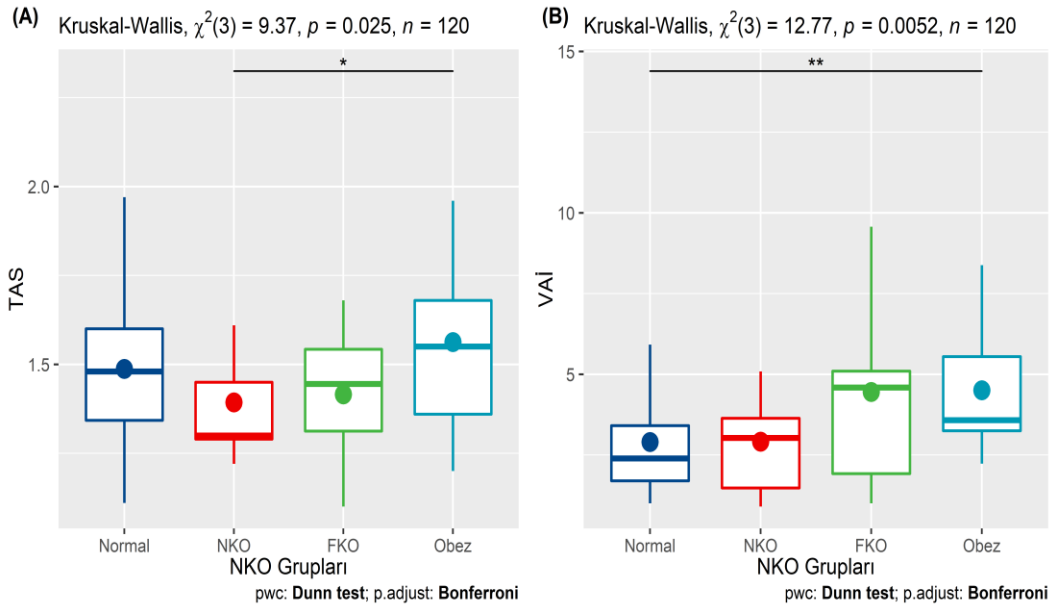
a:Normal ile FKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, b:Normal ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, c:NKO ile FKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, d:NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, e:FKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, f:Normal ile NKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,007$, g:Normal ile FKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,02$, h:Normal ile NKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0003$, i:NKO ile FKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,002$, j:NKO ile obez arasındaki

anlamlılık değeri $p=0,0001$, k :Normal ile NKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, l :Normal ile FKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, m :Normal ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, n :NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,006$, o :Normal ile FKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0004$, $ö$:Normal ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, p :NKO ile FKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,002$, r :NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0001$, s :NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,0004$, t :NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,015$, u :Normal ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,004$, $ü$:NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,006$, v :Normal ile NKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,001$, y :NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,006$, z :NKO ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,007$, x :Normal ile NKO arasındaki anlamlılık değeri $p=0,003$, q :Normal ile obez arasındaki anlamlılık değeri $p=0,004$.





Grafik 3.1. BKİ gruplarının TMAO ve VAI değerleri



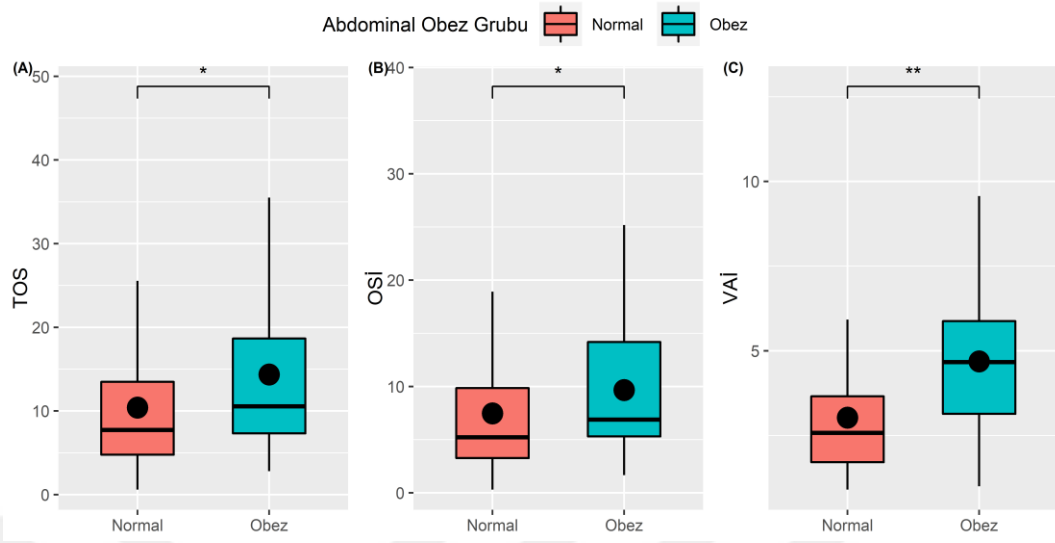
Grafik 3.2. NKO gruplarının TAS ve VAI değerleri

Tablo 3.4. Abdominal obez sınıflamasına ait bulgular

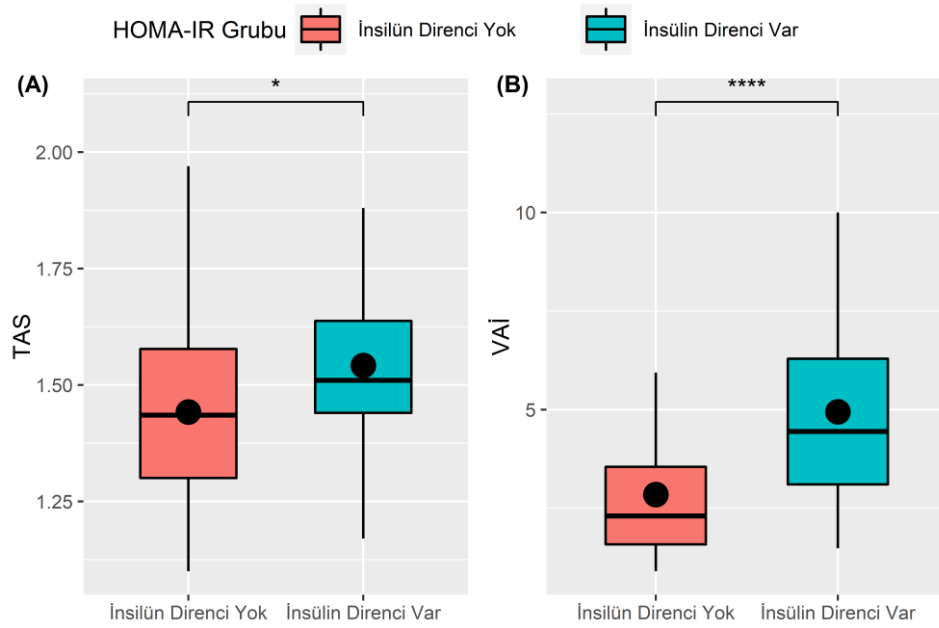
	Normal (n=90)	Abdominal Obez (n=30)	p
Kilo (kg)	64(43,4-99,7)	85,9(61,1-107,1)	p=0,0001
Boy (cm)	168,6±8,4	170,2±8	p=0,321
Kas Ağırlığı (kg)	24,8(17,3-43,8)	29,8(20,2-40,8)	p=0,0018
Yağ Yüzdesi	31,1±25,9	41,3±34,9	p=0,0001
VYA (cm²)	66,8(21,2-178,6)	144,9(53,6-223,3)	p=0,0001
Bel/Kalça (cm)	0,76(0,65-0,90)	0,95(0,87-1,1)	p=0,0001
Glukoz	87,5(63-109)	95(74-200)	p=0,0002
İnsülin	7,2(2,3-41,5)	10,3(2,93-91,7)	p=0,056
HOMA-IR	1,59(0,55-11,07)	2,49(0,54-25,6)	p=0,024
Kolesterol	185,5(122-269)	224,5(96-327)	p=0,0001
Trigliserit	90,5(40-282)	164(36-321)	p=0,0003
HDL	53(46-83)	54,5(36-72)	p=0,738
LDL	112(67-195)	136(32-231)	p=0,001
Üre	23(11-44)	25(18-74)	p=0,034
Kreatinin	0,76(0,38-1,78)	0,85(0,59-1,24)	p=0,283
ALT	13(2-60)	14,5(4-64)	p=0,731
AST	19(11-60)	20(11-40)	p=0,38
TMAO	198(48,3-1050)	239(78,1-1230)	p=0,145
TAS	1,45(1,1-2,06)	1,5(1,12-1,96)	p=0,213
TOS	7,73(0,60-41,1)	10,56(2,8-46,5)	p=0,014
OSİ	5,22(0,3-36,4)	6,88(1,67-25,1)	p=0,028
VAİ	2,57(0,90-10,5)	4,66(1,0-12,24)	p=0,001

Tablo 3.5. HOMA-IR sınıflamasına ait bulgular

	İns. Direnci Var (n=34)	İns. Direnci Yok (n=86)	p
Kilo (kg)	78,8(43,4-103)	64,15(46,4-107)	p=0,0001
Boy (cm)	172(150-187)	166(153-187)	p=0,012
Kas Ağırlığı (kg)	31(18,8-43,1)	24,6(17,3-43,8)	p=0,0002
Yağ Yüzdesi	28,8±9,5	27,8±8,25	p=0,592
VYA (cm²)	107,2(33,4-223)	76,7(21,2-210,9)	p=0,032
Bel/Kalça (cm)	0,89(0,65-1,1)	0,79(0,66-1,0)	p=0,0005
Glukoz	98(78-200)	87,5(63,107)	p=0,0001
İnsülin	19(6-91,7)	6,3(2,3-12,3)	p=0,0001
HOMA-IR	4,45(2,6-25,6)	1,3(0,5-2,4)	p=0,0001
Kolesterol	189,5(96-317)	194(149-327)	p=0,448
Trigliserit	162(40-282)	87,5(36-321)	p=0,0001
HDL	45(31-68)	56(46-83)	p=0,0001
LDL	108(32-231)	115,5(77-211)	p=0,246
Üre	26(17-44)	23(11-74)	p=0,007
Kreatinin	0,88(0,38-1,78)	0,75(0,5-1,2)	p=0,013
ALT	14(4-64)	13(2-60)	p=0,651
AST	21(13-40)	19(11-60)	p=0,121
TMAO	241,5(48,3-1050)	202,5(51,4-1230)	p=0,252
TAS	1,5(1,1-2,0)	1,43(1,1-1,9)	p=0,013
TOS	7,52(2,8-30,3)	9(0,6-46,5)	p=0,442
OSİ	4,9(1,6-22,8)	6,33(0,3-36,4)	p=0,224
VAİ	4,44(1,48-10)	2,3(0,90-12,2)	p=0,0001



Grafik 3.3. Abdominal obez grubunda TOS, OSI ve VAI değerleri



Grafik 3.4. HOMA-IR grubunda TAS ve VAI değerleri

Tablo 3.6. Tüm bireylerin biyokimyasal bulgularla korelasyonları

	Glukoz	İnsülin	HOMA-IR	Kolesterol	Trigliserit	HDL	LDL	Üre	Kreatinin	ALT	AST
BKİ	r=0,284 p=0,002	r=0,305 p=0,001	r=0,336 p=0,0001	r=0,167 p=0,068	r=0,371 p=0,0001	r=-0,332 p=0,0001	r=0,205 p=0,025	r=0,151 p=0,099	r=0,169 p=0,065	r=0,041 p=0,66	r=0,258 p=0,004
Yağ Yüzdesi	r=0,065 p=0,48	r=0,06 p=0,518	r=0,077 p=0,405	r=0,128 p=0,164	r=0,024 p=0,791	r=0,056 p=0,544	r=0,141 p=0,124	r=-0,207 p=0,023	r=-0,428 p=0,001	r=-0,196 p=0,032	r=0,069 p=0,452
Kas Kütlesi	r=0,230 p=0,012	r=0,324 p=0,0001	r=0,327 p=0,0001	r=0,170 p=0,064	r=0,494 p=0,0001	r=-0,401 p=0,0001	r=0,165 p=0,071	r=0,364 p=0,0001	r=0,636 p=0,0001	r=0,295 p=0,001	r=0,421 p=0,0001
Visseral Yağ Alanı	r=0,164 p=0,074	r=0,214 p=0,019	r=0,230 p=0,011	r=0,219 p=0,016	r=0,233 p=0,010	r=0,128 p=0,162	r=0,233 p=0,01	r=0,041 p=0,654	r=-0,201 p=0,028	r=0,078 p=0,396	r=0,117 p=0,201
Bel/Kalça	r=0,388 p=0,0001	r=0,233 p=0,010	r=0,271 p=0,003	r=0,288 p=0,001	r=0,442 p=0,0001	r=-0,330 p=0,0001	r=0,310 p=0,001	r=0,329 p=0,0001	r=0,391 p=0,0001	r=0,126 p=0,170	r=0,266 p=0,003
TMAO	r=0,058 p=0,529	r=0,160 p=0,082	r=0,185 p=0,043	r=0,125 p=0,174	r=0,151 p=0,100	r=-0,263 p=0,004	r=0,212 p=0,020	r=0,281 p=0,002	r=0,169 p=0,065	r=0,097 p=0,294	r=0,152 p=0,097
TAS	r=0,060 p=0,517	r=0,304 p=0,001	r=0,275 p=0,002	r=0,072 p=0,434	r=0,274 p=0,002	r=-0,308 p=0,001	r=0,096 p=0,298	r=0,268 p=0,003	r=0,429 p=0,0001	r=0,350 p=0,0001	r=0,321 p=0,0001
TOS	r=0,054 p=0,558	r=0,004 p=0,963	r=0,031 p=0,738	r=0,261 p=0,004	r=0,105 p=0,253	r=0,039 p=0,671	r=0,322 p=0,0001	r=0,047 p=0,613	r=0,022 p=0,811	r=0,037 p=0,685	r=0,004 p=0,0964
OSİ	r=0,035 p=0,701	r=0,055 p=0,552	r=0,079 p=0,390	r=0,245 p=0,007	r=0,065 p=0,478	r=0,008 p=0,929	r=0,302 p=0,001	r=0,005 p=0,961	r=0,050 p=0,585	r=0,093 p=0,315	r=0,060 p=0,518
VAİ	r=0,285 p=0,002	r=0,493 p=0,0001	r=0,519 p=0,0001	r=0,183 p=0,045	r=0,922 p=0,0001	r=-0,601 p=0,0001	r=0,108 p=0,240	r=0,160 p=0,081	r=0,111 p=0,230	r=0,110 p=0,233	r=0,164 p=0,074

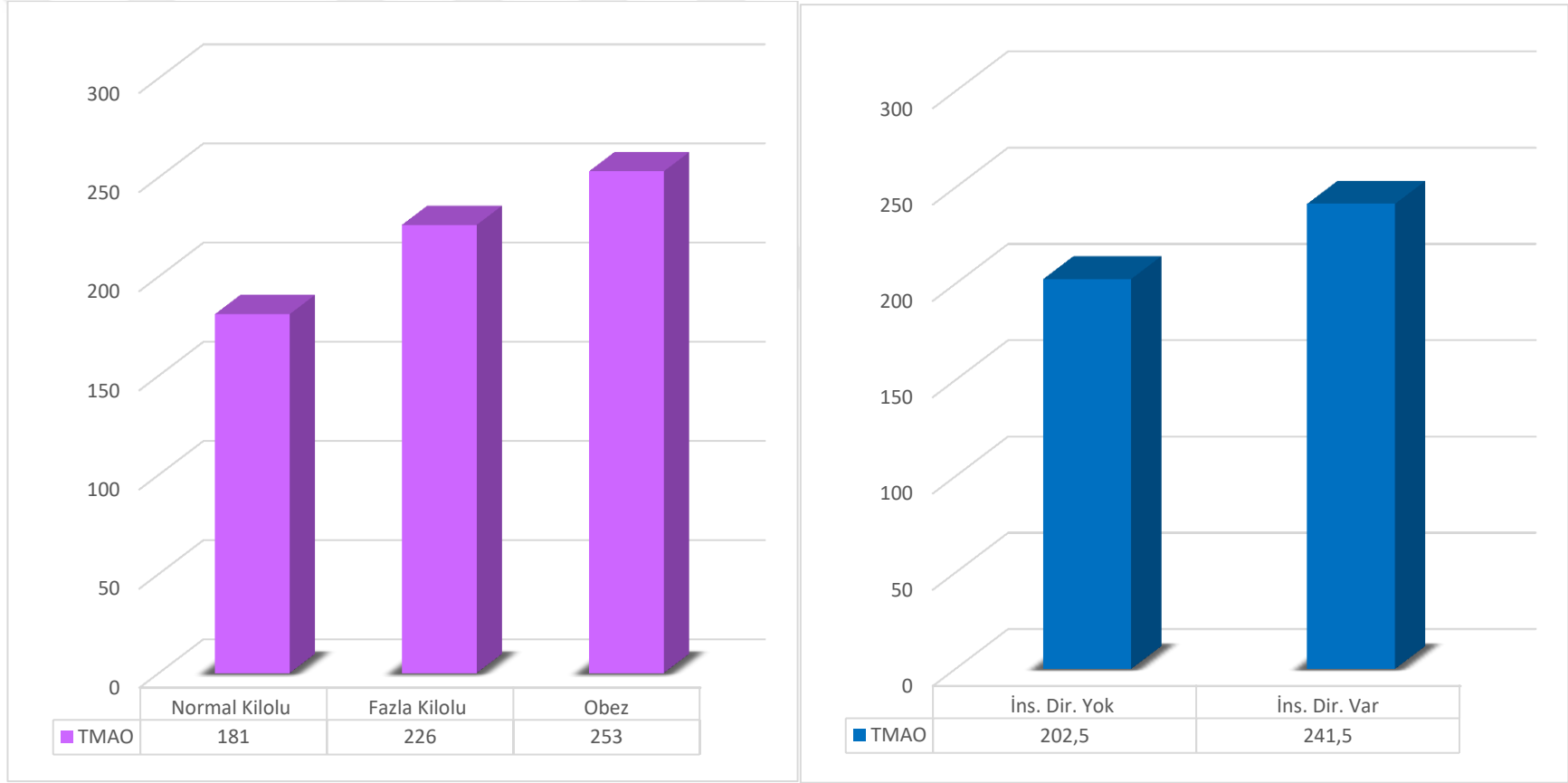
Tablo 3.7. Tüm bireylerin TMAO, TAS, TOS, OSİ, VAI ve VYA değerleri arasındaki korelasyonlar

	TMAO	TAS	TOS	OSİ	VAİ
TMAO		r=0,117 p=0,203	r=0,036 p=0,695	r=0,017 p=0,857	r=0,167 p=0,069
TAS			r=-0,138 p=0,133	r=-0,280 p=0,002	r=0,215 p=0,019
TOS				r=0,986 p=0,0001	r=0,110 p=0,234
OSİ					r=0,079 p=0,392
VYA					r=0,282 p=0,002

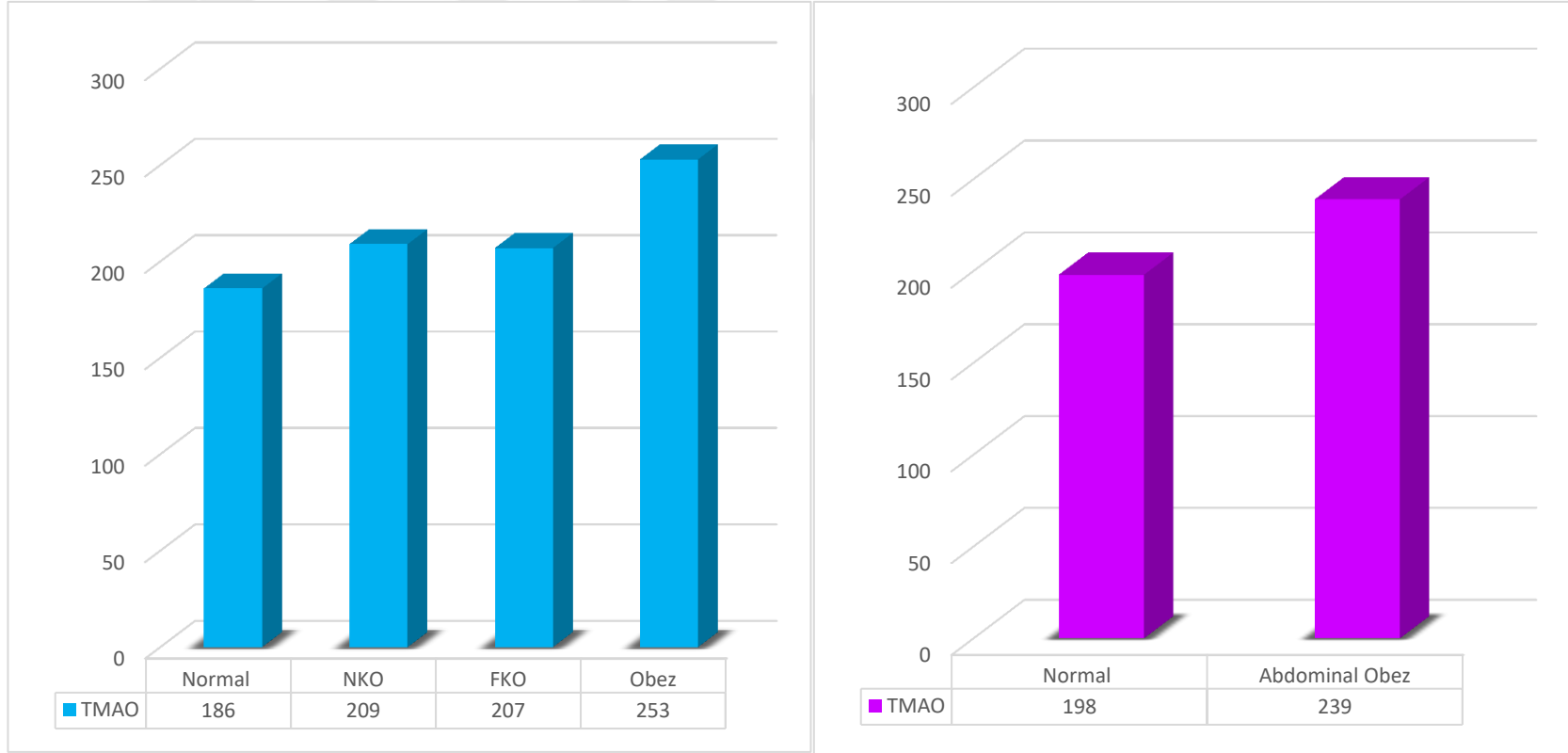
Tablo 3.8. BKİ, NKO ve abdominal obez gruplarının VAI kesim noktaları

	ROC Eğrisi analizi			İstatistiksel Tanı Ölçüleri			
	Kesim-noktası	EAA (%95 GA)	p-değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PTD	NTD
BKİ	VAİ>4,22	0,655 (0,563 – 0,739)	.003	45,1	85,5	69,7	67,8
NKO	VAİ>2,98	0,643 (0,550 – 0,728)	.006	65,5	66,1	64,4	67,2
Abd. Obez	VAİ>3,03	0,698 (0,607 – 0,778)	.002	76,7	63,3	41,1	89,1

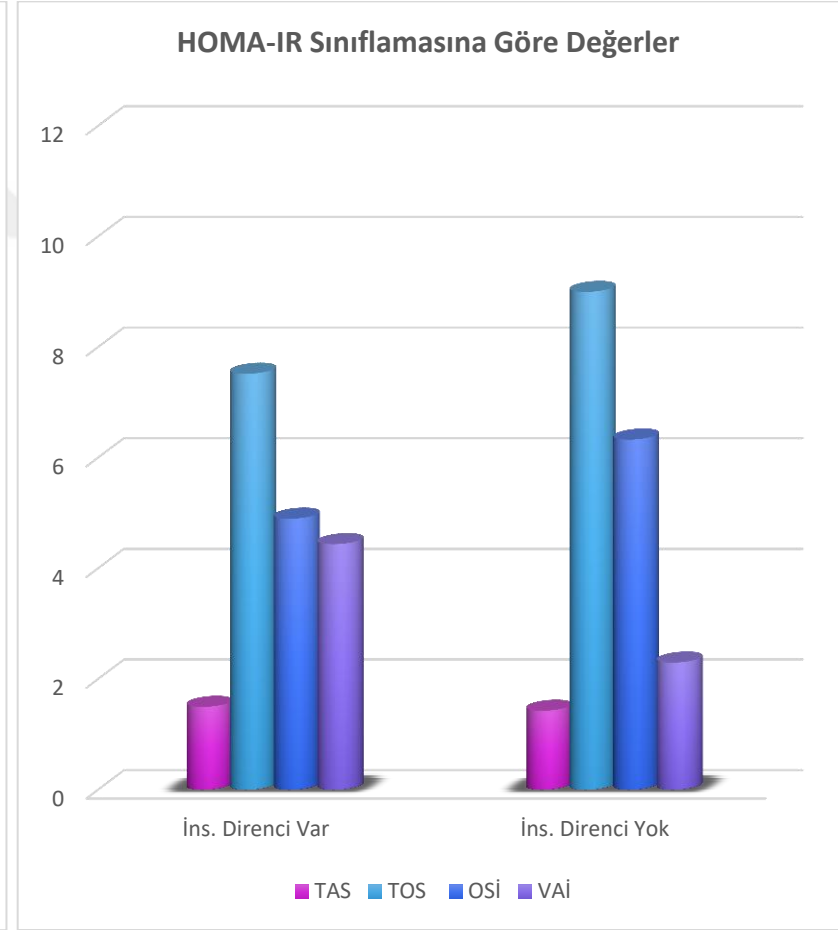
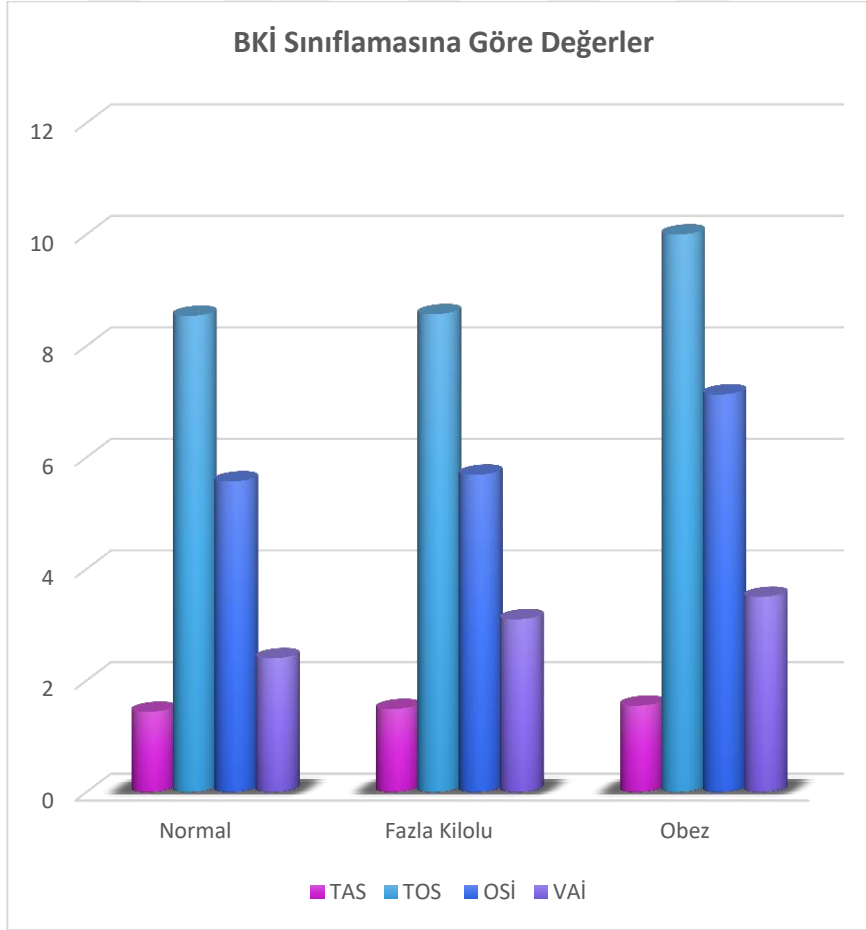
Tablo 3.8.'de BKİ, NKO ve abdominal obez gruplarında VAI kesim noktaları belirlenmiştir. BKİ grubunda $VAİ \leq 4,22$ olması halinde %85,5 oranında bireyler normalken, $VAİ > 4,22$ olması halinde %45,1 oranında bireyler obezdir. NKO grubunda $VAİ \leq 2,98$ ise bireyler %66,1 oranında normalken, $VAİ > 2,98$ ise %65,5 oranında bireyler obezdir. Abdominal obez grubunda $VAİ \leq 3,03$ ise bireyler %63,3 oranında normaldir ve $VAİ > 3,03$ ise %76,7 oranında bireyler obezdir.



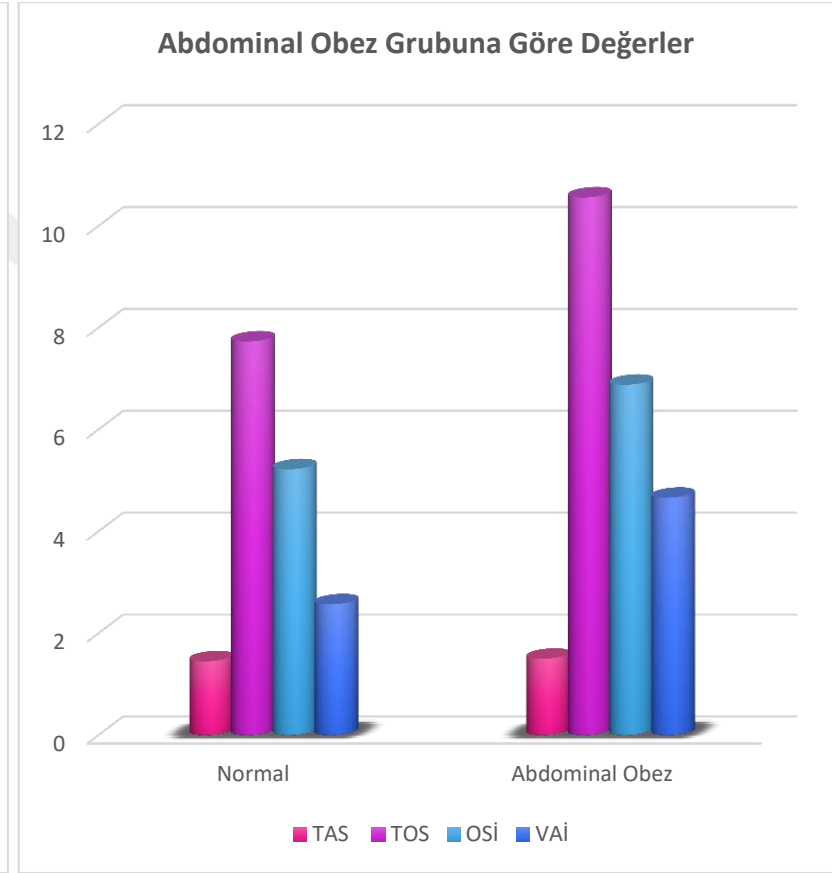
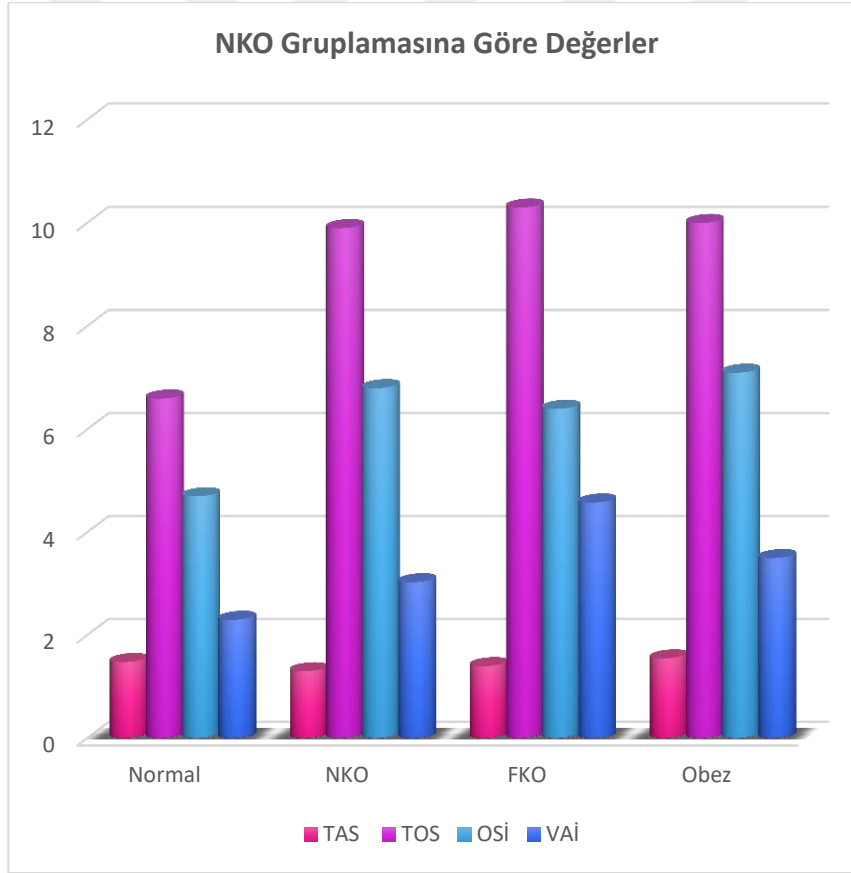
Grafik 3.5. BKİ ve HOMA-IR sınıflarına ait TMAO değerleri



Grafik 3.6. NKO ve abdominal obez sınıflarına ait TMAO değerleri



Grafik 3.7. BKİ ve HOMA-IR sınıflarına ait TAS, TOS, OSİ ve VAI değerleri



Grafik 3.8. NKO ve abdominal obez sınıflarına ait TAS, TOS, OSİ ve VAI değerleri

4.TARTIŞMA

Trimetilamin N-Oksit, son zamanlarda gündeme gelen faydalı ve zararlı etkileri olduğu savunulan bir metabolittir. TMAO üzerine yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklar üzerine yoğunlaşmış olup obezite indeksleri ile ilişkisini inceleyen çalışmalar çok az sayıda bulunmaktadır. Yaptığımız bu çalışma ile beden kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, bel/kalça oranı, insülin direnci varlığına göre ayrılmış gruplarda TMAO ile TAS, TOS, OSI, VAI değerleri, biyokimyasal bulgular arasında nasıl bir ilişki olduğunu ortaya koymayı amaçladık.

Gittikçe artan ve sağlık tehdidi oluşturan obezitenin sınıflamasında BKİ en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Ağırlığın boyun metrekaresine bölünmesiyle hesap edilen BKİ, çoğu metabolik hastalıkla lineer bir ilişki göstermektedir. Geniş çaplı araştırmalarda pratik kullanım açısından daha çok tercih edilse de vücuttaki yağ miktarını ve dağılımını göstermemesi BKİ'nin eksik yanlarıdır.

Önemli bir sağlık riskleri taşıyan obezitenin erken evrelerde önlenmesi için üniversite öğrencilerinin beslenme, fiziksel aktivite antropometrik ölçümler, biyokimyasal bulgular ve genel sağlıklarını tespit etmeyi amaçlayan bir çalışmaya, yaşları 18-25 arasındaki 120 genç (57 erkek, 63 kız) dahil edilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında bireylerin iki günü hafta içi, bir günü hafta sonu olmak üzere üç günlük besin tüketim kayıtları ile fiziksel aktivite kayıtları alınmıştır. Sonraki aşamada bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel, kalça çevresi, deri kıvrım kalınlıkları gibi ölçümleri yapılmıştır. Üçüncü aşamada ise sistolik, diastolik kan basınçları, nabızları kaydedilmiş, açlık kan şekeri, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, albumin, total protein, hemoglobin hematokrit ve homosistein düzeyleri incelenmiştir. Tablo 3.2.'de görüldüğü üzere bu çalışmada bizim çalışmamıza paralel olarak BKİ'ye göre ayrılmış sınıflar arasında TG ve Açlık Kan Şekeri anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Yine bizim çalışmamıza uyumlu olarak BKİ sınıflarında LDL düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Biz, BKİ sınıflarında Kolesterol ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulurken yürütülen bu çalışmada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yazarlar yakın zamanda dengeli beslenme konusunun yapılacak beslenme plan ve politikaları içinde çocuk ve adolesanlara, sağlık ve beslenme durumlarının iyileştirilmesi ile ilgili fiillere yer

verilmesinin halk sağlığı ve ülke ekonomisi açısından olumlu etkiler sağlayacağı önerisinde bulunmuşlardır (şanlıer 2005).

Yeşil ve ark (2019) kardiyometabolik hastalıklar ve Tip 2 DM gibi hastalıkların riski açısından biyokimyasal göstergelerle, obezite saptamasında yer alan antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin tespit edilmesini amaçlayan bir çalışma yürütmüşlerdir. Ankara'da bir Diyet Polikliniğine gelen, yaşları 18-85 arasında olan 180 (146 kadın, 34 erkek) kişi çalışmaya alınmış ve biyokimyasal kan parametreleri ve antropometrik ölçümleri değerlendirilmiştir. Çalışmada antropometrik ölçümler; ağırlık, boy, bel ve kalça çevresi ölçümüdür. Daha sonrasında bel/boy oranı ve bel/kalça çevresi hesaplanmıştır. Tablo 3.6.'da verilen çalışma bulgularımıza paralel olarak bu çalışmada da BKİ ile Glukoz, LDL, TG ve HOMA-IR ile anlamlı bir korelasyon varken, BKİ ile HDL arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmada vücut yağ yüzdesi ile Glukoz, HOMA-IR arasında pozitif bir korelasyon varken biz çalışmamızda herhangi bir korelasyon saptamadık. Bu çalışmada değerlendirilmeye alınmayan üre ve Kreatinin düzeyleri ile vücut yağ yüzdesi arasında pozitif bir ilişi tespit ettik. Yazarlar BKİ'nin yağ dağılımı hakkında fikir vermediğini, oysa abdominal obezitenin metabolik sorunlar oluşturma açısından oldukça önemli olduğunu ve yağ dağılımının saptanmasında kullanılan bel/boy oranı ve bel çevresinin daha doğru sonuçlar verdiği fikrini savunmuşlardır (Yeşil ve ark 2019).

şanlıer ve ark (2007) yaptıkları bir çalışmada 172 erkek, 183 kadın birey BKİ'ye göre zayıf, normal kilolu ve fazla kilolu olarak sınıflanmış olup bu gruplarda antropometrik ölçümler, kan lipidleri ve homosistein düzeylerine bakılmıştır. Genç popülasyonda artan BKİ'nin kardiyovasküler hastalıklar için risk olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışma sonuçlarımıza benzer olarak BKİ ile TG arasında anlamlı bir ilişi bulunurken, bizim sonuçlarımızın aksine bu çalışmada BKİ ile Kolesterol ve HDL arasında anlamlı bir ilişi saptanmamıştır. Aşırı vücut yağı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok bulaşıcı olmayan hastalık için bir risk faktörü olarak atfedilmiştir. Son istatistikler Türkiye'de bu hastalıkların yaygınlığı yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmada araştırmacılar; vücut ağırlığı, BKİ, yağ kütlesi, bel/kalça oranı, Kolesterol, LDL, VLDL ve homosistein seviyelerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini,

kardiyovasküler riski azaltmak için antropometrik ölçümler, kan lipid ve serum homosistein düzeyleri rutin olarak kontrol edilmelidir tavsiyesinde bulunmuşlardır (Sanlier ve Yabancı 2007).

Aktaş ve ark (2013), gamma glutamil transferaz (GGT) ve ürik asit seviyeleri ile DM ve HT arasındaki ilişkiyi baz alarak DM gelişmemiş obezlerde ürik asit ve GGT seviyelerini araştırmayı amaçlamışlardır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya toplam 55 diyabetik olmayan hasta dahil edilmiştir. BKİ'ye göre 26 hasta fazla kilolu, 29 hasta ise obez olarak gruplandırılmıştır. Hastaların cinsiyetleri hastalıkları, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, serum kreatinin, ürik asit, AST, ALT, GGT değerleri hastane verilerinden alınıp kaydedilmiştir. Fazla kilolu ve obez grup karşılaştırıldığında bizim sonuçlarımıza uygun olarak Kreatinin, ALT ve AST düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu gruplar arasında bizim çalışmamızda değerlendirmeye almadığımız Ürik Asit ve GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Özetle bu çalışmada non-diyabetik obez bireylerin fazla kilolu diyabetik olmayan bireylerden daha yüksek GGT ve ürik asit seviyeleri olduğunu saptamışlardır. Obezlerde artmış ağırlık ile birlikte, insülin direnci parametresi sayılan GGT ve ürik asit seviyelerindeki artışın daha diyabetik olmayan evrede iken dahi belirgin olarak değiştiğini tespit etmişlerdir (Aktaş ve ark 2013).

Kronik hastalıkların arttığı ve fiziksel aktivitenin azaldığı yaş aralığı genellikle 55–70 yaş arasındır. Fiziksel aktivitenin azalışıyla birlikte meydana gelen obezitenin ise karaciğer işlev bozukluklarına sebep olduğu, ileriki yaşlarda görülme sıklığının daha çok görüldüğü belirtilmektedir. Yürütülen bir çalışma 55–70 yaş arasındaki kadınların vücut kompozisyonları ile karaciğer enzim aktiviteleriyle ilişkisini incelemeyi amaçlamıştır. Vücut kompozisyon ölçümleri yapılan bir Diyet Polikliniği'nde aynı gün karaciğer enzim düzeyleri incelenmiştir. 55–70 yaş arasındaki 35 obez, 31 fazla kilolu, 33 kontrol ve toplam 99 kadın birey değerlendirilmiştir. Bireylerin alkalen fosfataz, GGT, AST, ALT, laktat dehidrogenaz (LDH), üre, direkt bilirubin, total bilirubin, indirekt bilirubin, kreatinin ve C-Reaktif Proteinin düzeyleri incelenmiştir. Vücut kompozisyonları ile karaciğer enzim aktiviteleriyle korelasyonlara bakılmıştır. Üre, ALT ve AST düzeylerinin ağırlık, BKİ, kas kütlesi ve yağ oranı ile herhangi bir anlamlı ilişkisi tespit edilmezken bizim çalışmamızda BKİ ile AST düzeyi, kas kütlesi ile ALT, AST

ve Üre seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yine çalışmamızda yağ oranı ile Üre düzeyi negatif korele iken ALT, AST değerlerinin yağ yüzdesi ile herhangi bir ilişkisi tespit edilmemiştir. Çalışmada fazla kilolu kadınların serum GGT düzeylerinin kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı olarak yüksek, obezlerin hem serum LDH hem de GGT düzeylerinin kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bahsi geçen bu çalışmada BKİ, yağ ağırlığı ve oranı ile serum LDH aktiviteleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki tespit edilmiştir. Aynı şekilde, BKİ ile serum GGT seviyeleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur. Araştırmacılar verilere bakarak 55-70 yaş aralığındaki kadınlarda yükselmiş yağ ağırlığı ve oranları ve BKİ'nin karaciğer hastalıkları için risk oluşturabileceğini ifade etmişlerdir (Tiryaki ve ark 2019).

Ateroskleroz için, obezite önemli bir risk etmenidir ve prevalansı gittikçe yükselmektedir. Güncel veriler obezitede ve ilişkili komplikasyonlarda adiponektinin ve leptinin ve önemli olduğunu düşündürmektedir. Söylemez ve ark (2010), yaptıkları bir çalışmada leptin ve adiponektin düzeylerinin BKİ ve oksidatif parametreler ile olan ilişkisi araştırmışlardır. Toplam 87 birey BKİ'lerine göre 3 eşit gruba ayrılmışlardır. Leptin ve adiponektin seviyeleri TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakılmıştır. BKİ gruplarında bizim çalışmamızın aksine TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda olmayan Leptin ve Adiponektin seviyeleri de gruplar arası anlamlı fark tespit edilmiştir. Sonuç olarak plazma leptin seviyeleri TAS, TOS ve OSİ değerleri ile ilişkiliyken, adiponektin seviyeleri ile bir ilişki göstermemektedir. Bu veriler leptinin TOS ve OSİ üzerinde oksidatif stresi arttırabileceğini düşündürmüştür. Yazarlar bu konuda daha geniş çaplı araştırmalar gerektiğini ifade etmişlerdir (Söylemez ve ark 2010). Bizim çalışmamızda da BKİ'ye göre ayrılmış gruplarda TAS, TOS ve OSİ değerleri BKİ ile doğru orantılı olarak artsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. NKO ve HOMA-IR gruplarında TAS seviyeleri anlamlı derecede farklı bulunurken, abdominal obez sınıflamasında TOS ve OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İnterlökin-33 (IL-33), interlökin-1 (IL-1) ailesinden yeni tespit edilmiş bir sitokindir. Güncel çalışmalar obezite ile ilişkili inflamasyon, ateroskleroz ve metabolik anormalliklere karşı IL-33'ün koruyucu bir görev alabileceğine işaret

etmektedir. Düşük IL-33 seviyelerinin artmış ateroskleroz riski ve insülin direnci ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır. Yapılan bir tez çalışması bu konuya ışık tutması bakımından obez bireylerin IL-33 düzeyleri ile oksidatif stres ilişkisi araştırmıştır. Çalışmaya katılan 85 kişi BKİ değerlerine göre normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızın aksine gruplar arasında TAS değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Bu farklılığın obez hasta grubunun düşük TAS değerlerinden kaynaklandığı ifade edilmiştir. OSI değerleri arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılığın obez grubunun değişmeyen TOS düzeylerine rağmen anlamlı şekilde düşen TAS düzeylerinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Tekin 2016).

Poliaminler olarak bilinen putresin, spermidin ve spermin düşük molekül ağırlıklı alifatik poliaminlerdir. Birçok çalışma poliaminlerin büyük ölçüde reaktif oksijen türlerinin homeostazisini modüle ederek, stres toleransında fonksiyonel olduğunu göstermiştir. Bu işlevini direkt veya indirekt bir şekilde oksidan üretimini baskılayarak yapmaktadır. Obezitede putresin düzeyi ve oksidatif stres ilişkisinin incelendiği bir tez çalışmasında bireyler normal ağırlığa sahip kontrol grubu (n=29), diyabetik olmayan obez grubu (n=56) ve diyabetik obez grubu (n=29) olarak 3'e ayrılmışlardır. Bu üç grup arasında TAS seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. TOS değerleri diyabetik obez grubunun kontrol grubu ve diyabetik olmayan obez grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diyabetik obez grubunun OSI değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken, diyabetik olmayan obez grubunun değerleri, diyabetik obez grubunun değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Şahin 2017).

Serumda grelin, oksidatif stres ve obezite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada bireyler beden kitle indekslerine göre normal kilolu (n=24) ve obez (n=61) olmak üzere 2'ye ayrılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine İnsülin değeri, TOS ve OSI ile pozitif yönde korele bulunmuştur. Bizim çalışmamıza paralel olarak Glukoz değeri ile BKİ pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Tarakçı Zora 2016).

Bağırsaktan türetilen metabolit TMAO ile obezite ile ilgili hastalıklar arasında mekanik bir bağlantı vardır, bu da TMAO yolunun obezitenin patogenezi ile

bağlantılı olabileceğini düşündürür. Adipoz disfonksiyonunun cinsiyete özgü bir göstergesi olan Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının bir göstergesi olan Yağlı Karaciğer İndeksi (YKİ), metabolik sendromun (MetS) erken belirleyicileridir. Barrea ve ark (2018) BKİ'ye göre sınıflandırılan yetişkinlerde TMAO düzeylerini ve TMAO'nun VAİ ve Yağlı Karaciğer İndeksi (YKİ) ile ilişkisini araştırmışlardır. 21-56 yaş aralığında, 59 erkek ve 78 kadından oluşan 137 birey çalışmaya dahil edilmiştir. HOMA-IR, VAİ ve YKİ değerleri kardiyometabolik indeksler olarak dahil edilmiştir. TMAO seviyeleri bizim çalışmamıza paralel olarak BKİ ile birlikte artmıştır ve bağımsız olarak VAİ ve YKİ ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı-YKİ ve MetS'nin varlığını tahmin etmek için dolaşımdaki TMAO seviyeleri için en hassas ve spesifik eşikler sırasıyla $\geq 8,02 \mu\text{M}$ ve $\geq 8,74 \mu\text{M}$ olduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular, adipoz disfonksiyonunun alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı-YKİ'nin erken bir biyobelirteç olarak TMAO'nun bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Barrea ve ark 2018).

Kardiyovasküler hastalık, gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olduğu için hastalığın daha iyi öngörülmesi ve önlenmesi birey ve toplum için büyük önem taşımaktadır. KVH'ı destekleyen ana patomekanizmaların araştırılmasında, diyet alımını, bağırsak mikrobiyotasını ve karaciğer metabolizmasını içeren meta-organizma yolunun tanımlanması gerekmektedir. Dolaşımdaki TMAO seviyelerinin kolesterol metabolizmasını ve oksidatif stresi etkileyerek kardiyovasküler hastalığı tahmin edebildiği öne sürülmüştür. Hepatik TMAO üretimi insülin sinyali ile düzenlendiğinden ve dolaşımdaki TMAO seviyelerinin insülin direncinden ve onun önemli belirleyicilerinden karaciğer yağlanması ve visseral obeziteden bağımsız olarak KVH riski ile ilişkili olup olmadığı araştırmak için Randrianarisoa ve ark (2016) bir çalışma yürütmüşlerdir. Toplam 220 denek, başlangıçta ve 9 aylık yaşam tarzı müdahalesinden sonra bulgularına bakılmıştır. Temel ölçümlerden sonra, bireylere 10 seans diyet danışmanlığı verilmiştir. Denekler, her ziyaret için üç günlük bir gıda alım protokolü sunmuşlardır. Bireysel danışmanlıkla amaç, yağ alımını toplam kalori alımının %30'undan daha düşük miktarlara düşürmek, doymuş yağ alımını toplam yağ alımının %10'undan daha düşük miktarlara düşürmek, lif alımını 15 g'a/1000 kkal çıkarmak ve çalışma sırasında $>5\%$ kilo kaybı elde etmektir. Artan açlık serum TMAO düzeylerinin, insülin direnci, visseral obezite ve yağlı karaciğer

dahil olmak üzere kardiyovasküler risk belirteçlerinden bağımsız olarak artan karotis intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaşam tarzı müdahalesi sırasında karotis intima-media kalınlığının azalması, TMAO seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Randrianarisoa ve ark 2016).

Trimetilamin N-Oksit'in artmış diyabet ve kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ancak, artan TMAO konsantrasyonlarının obezite ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Yürütülen bir çalışmada, dolaşımdaki TMAO'nun BKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranı dahil olmak üzere obezite ölçümleri ilişkisi ile ilgili kanıtlar bir meta-analizde özetlenmiştir. Bu meta-analizde TMAO ve obezite arasındaki ilişki çalışmaların hiçbirinde doğrudan değerlendirilmemiştir ancak birkaç çalışma bunu ikincil veya üçüncül bir sonuç olarak bildirmiştir. Dahil edilen 12 çalışma arasında, beş çalışmada en yüksek TMAO kategorilerinde daha yüksek BKİ rapor edilirken, diğer çalışmalar TMAO ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Yumurta sarısı, süt, süt ürünleri, organ ve kas etleri, yumuşakçalar, balık gibi deniz ürünleri, TMAO'nun ve öncüllerinin başlıca besin kaynakları olsa da dolaşımdaki TMAO'nun diyet kaynağından etkilenip etkilenmediğinin daha fazla değerlendirilmesi gerektiği savunulmuştur (Dehghan ve ark 2020).

Artmış TMAO konsantrasyonlarını obezite ile ilişkilendiren mekanik yollar hakkında net bir kanıt tespit edilememiştir. TMAO üreten enzim FMO3'ün obeziteyi ve beyaz adipoz doku oluşumunu düzenlediği düşünülmektedir çünkü farelerde FMO3'ün silinmesi yüksek yağ içeriğine sahip diyetle karşı koruduğu rapor edilmiştir (Schugar ve ark 2017).

Birkaç çalışmada, TMAO'nun oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltarak kardiyovasküler sistemde koruyucu bir rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Ayrıca, TMAO ile tedavinin, streptozotosin diyabetik sıçanlarda ve insan nöroblastom hücrelerinde oksidatif stresin olumsuz etkilerini engellediği bulunmuştur; ancak mekanizmalar net değildir (Woltjer ve ark 2007, Lupachyk ve ark 2013). TMAO'nun ayrıca bakterilerde bir elektron alıcısı olarak hareket ettiği bulunmuştur. Bu nedenle, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltarak mitokondriyal elektron taşıma

zincirinden sızan elektronları nötralize edebileceği savunulmuştur (Barrett ve Kwan 1985).

Artan plazma TMAO seviyeleri, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. L-karnitin, insan kanında TMAO yükselmesine neden olur ve bu nedenle ateroskleroz gelişimi olarak öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışma sağlıklı yaşlı kadınlarda 24 hafta boyunca L-karnitin takviyesi ile indüklenen plazma TMAO konsantrasyonu ile seçilen oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamıştır. 11 yaşlı kadın, 24 hafta boyunca 1500 mg L-karnitin-L-tartrat ile 9 yaşlı kadın plasebo olarak günlük izonitrojen desteği almışlardır. Sonuçlar başlangıçta, 12. haftada ve 24. haftada gözlemlenmiştir. Antekübital venden açlık kan örnekleri alınmış olup L-karnitin takviyesi, çalışmanın orta noktasında gözlenen ve takviye periyodunun sonuna kadar yüksek seviyede tutulan TMAO'da on kat bir artışa neden olmuştur. Ayrıca, takviyeye bağlı olarak serum ox-LDL, miyeloperoksidaz, protein karbonilleri, homosistein ve ürik asit konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı oksidatif stres belirteçleri değerlendirilse de Tablo 3.7.'de görüldüğü gibi bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak TMAO ile oksidatif stres belirteçleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (Olek ve ark 2019).

Normal kilolu obez kavramı son dönemlerde ortaya atılan bir kavramdır. Obezite vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlansa da genellikle ağırlık ve boy değerleri hesaplanarak bir sınıflama yapılır. NKO'da da birey BKİ açısından değerlendirildiğinde normal görünmekte iken vücut yağ yüzdesine bakıldığında obez sınırları içine girmektedir. Yapılan çalışmalar NKO'lu bireylerin normal BKİ ve yağ yüzdesine sahip bireylerden daha fazla metabolik hastalık riski taşıdığını göstermektedir (Kim ve ark 2013). NKO kavramı ile birlikte fazla kilolu obez kavramı da doğmuştur. FKO, BKİ değerleri açısından fazla kilolu grupta olup yağ yüzdesi açısından obez olma durumunu tanımlar.

Renzo ve ark (2006) normal kilolu obez kadınların karakteristik yeni vücut kompozisyon indekslerini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. 75 birey normal, NKO ve FKO/obez olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Vücut kompozisyonunu dual enerji x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ve bazal metabolik

hızları dolaylı kalorimetri ile ölçülmüştür. Çalışmada normal-NKO ve NKO-FKO/obez grubunda bel/kalça oranı arasında bizim çalışmamızın aksine anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmada bizim çalışmamızda ele almadığımız bel ve kalça çevreleri ayrı değerlendirilmiş olup normal-NKO grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, NKO-FKO/obez gruplarında bel ve kalça çevreleri anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Renzo ve ark 2006).

Kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olan obezite, adölesanlarda ve genç erkeklerde erken koroner ateroskleroz gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Yürütülen bir çalışmada metabolik olarak obez fakat normal kilolu bireylerden oluşan bir alt grup tanımlanmış ve normal beden kitle indekslerine rağmen metabolik sendrom gelişimi için potansiyel olarak artan riskler bulunmuştur. NKO'ları normal metabolik profilleri olan kontrollerden ayırt etmek için vücut yağ dağılımı ile KVH risk faktörleri arasındaki ilişkiyi bulmayı hedeflemişlerdir. Bu doğrultuda 16-54 yaş aralığındaki 74 kadın birey normal, NKO ve FKO olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında ağırlık, bel ve kalça çevresi açısından anlamlı bir fark saptanmışken, bizim çalışmamızın aksine gruplar arasında bel/kalça oranı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (De Lorenzo ve ark 2006).

Lorenzo ve ark (2007), NKO kadınlarının vücut yağ kütlesi ile ilgili erken inflamasyon ile karakterize olduğu ve plazma proinflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının obez olmayan kadınlardan daha yüksek olduğu hipotezini doğrulamak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışma normal (n=20), NKO (n=20) ve obez (n=20) birey üzerinden yürütülmüştür. Obez ve normal kadınlar arasında plazma değerleri ve vücut kompozisyonu ölçümleri önemli ölçüde farklı bulunmuştur. NKO ve normal gruplar arasında vücut ağırlığı, laboratuvar değerleri veya KVH risk faktörleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. NKO'lu bireyler karşılaştırıldığında, interlökin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α 'nın plazma konsantrasyonları normal grupta önemli ölçüde daha düşüktü ve obez grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. IL-6 ve TNF-a konsantrasyonları, NKO'lu kadınlarda yağ kütlesi dağılımı ile ilişkili olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada bizim çalışmamıza paralel olarak gruplar arası HDL düzeyleri anlamlı olarak farklıyken, çalışmamızın

aksine Glukoz ve TG değerleri arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (De Lorenzo ve ark 2007).

Yapılan retrospektif bir çalışma (2018) normal kilolu ve fazla kilolu kadınlarda VYO'nun antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkisini saptamayı amaçlamıştır. Çalışmada 200 kişi; normal kilolu, normal yağ oranına sahip fazla kilolu, NKO ve FKO olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. NKO grubunda normal kilolu gruba göre insülin, açlık kan şekeri, LDL, HOMA-IR, total kolesterol, TG gibi önemli metabolik parametrelerin düzeyleri daha yüksektir. Ancak muhtemelen hasta sayısındaki azlık nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NKO grubunda diğer gruplara göre ortalama LDL düzeyi pik yapmış ve anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. VYO; insülin, HOMA-IR, vücut yağ dağılımı, bel ve kalça çevreleri, bel/boy, kalça/boy oranlarıyla pozitif korelasyon göstermektedir. Bizim çalışmamıza paralel olarak Kolesterol, LDL ve HDL seviyeleriyle anlamlı bir ilişkisi tespit edilmemiştir (Küçükdağ 2018).

Uzun bir süre boyunca, metabolik aktiviteye sahip inert bir enerji depolama dokusunun, son yıllarda düzgün tanımlanmış adipoz organ olan adipoz dokusunun, pleiotropik fonksiyonları nedeniyle sürekli büyüyen bir metabolik ilişki üstlendiğine inanılıyordu. Gerçekten de, adipositler, enerji homeostazını düzenlemedeki iyi bilinen temel işlevinin yanı sıra, çok sayıda salgı ürünleri aracılığıyla birçok fizyolojik ve patolojik sürece aracılık ederler. Di Renzo ve ark (2010), 60 İtalyan kadın üzerinde normal ağırlıklı obez sendromunda oksidatif stres durumlarını incelemişlerdir. Bireyler eşit şekilde normal, NKO, FKO ve obez olarak 4 gruba ayrılmıştır. Glutasyon, NO, lipid hidroperoksit (LOOH), NO₂/NO₃ ve protein olmayan antioksidan kapasiteye bakılmıştır. Glutasyon ve NO₂⁻/NO₃⁻ seviyeleri obez ve NKO'da normal bireylere kıyasla daha düşük sonuçlanmıştır. LOOH seviyeleri, obez ve NKO'da daha yüksek bulunmuştur. NKO'daki protein olmayan antioksidan kapasite, normal bireylerden daha düşük, obez bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yazarlar, obezite sırasında genişleyen yağ dokusunda hipoksik koşulların gelişmesi, reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması ve kinazların aktivasyonu ile sonuçlandığını ve bunun da proinflamatuvar sitokinlerin

ekspresyonunu ve sitokinelere bağılı veya bağımsız olarak insülin direncini indükleyebileceğini ifade etmişlerdir (Di Renzo ve ark 2010).

Abdominal obezite, bazı çalışmalarda farklı değerlendirilmekle birlikte DSÖ, abdominal obeziteyi; bel/kalça oranının erkek bireylerde $>0,90$ kadın bireylerde $>0,85$ olması şeklinde tanımlamıştır (Organization 2011). Yağ miktarının fazlalığı kadar nerede depolandağı da çok önemlidir. Subkutan ve visseral yağ dokusunun sağlıkla ilgili fonksiyonları farklıdır. Subkutan yağdan gelmekte olan serbest yağ asitleri periferik dokular tarafından kullanıldığı halde, visseral yağdan gelmekte olan yağ asitleri karaciğerde TG sentezine oradan da dolaşıma geçer (Haslam ve ark 2006).

Abdominal obezitede, özellikle yüksek visseral yağ birikimi, yüksek plazma TG düşük HDL kolesterol konsantrasyonları ve artan oranda küçük, yoğun LDL partikülleri içeren dislipidemik profil ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lemieux ve ark 2000).

Kore’de yapılan bir çalışmada (2012) açlık kan glukozu, Trigliserit ve HDL değerlerinin tanı kriteri olarak incelendiğı metabolik sendrom durumunu tahmin etmede abdominal obezitenin (bel/kalça) sadece bel çevresi ölçümünün ve BKİ’ye oranla daha doğru belirleyici şeklinde yorum yapılmıştır (Ko ve ark 2012).

Barzi ve arkadaşları (2010) artan dislipidemi riskini belirlemede (düşük HDL, yüksek Total Kolesterol, TG ve LDL) BKİ, abdominal obezite durumu (bel/kalça oranı), bel çevresi ölçümü ve bel/boy oranı ölçümlerinin birbirlerine üstünlüğüne bakmışlar ve bu ölçümlerin dislipidemi tahmin etmede birbirine üstünlükleri olmadığını ifade etmişlerdir (Barzi ve ark 2010). Bizim de çalışmamızda LDL seviyelerini tahmin etmede bel/kalça oranı BKİ’ye göre üstün bulunmuş ancak HDL’yi tahmin etmede BKİ, bel/kalça oranına göre daha üstün bulunmuştur.

Abdominal obezite olgularında yüksek serum ürik asit ile metabolik sendrom bileşenleri ve oksidatif stres ilişkisini incelendiğı çalışmaya 248’i abdominal obez, 195’i normal ağırlığa sahip 443 birey dahil edilmiştir. Abdominal obez grubunda normal bireylere göre TG seviyeleri ve oksidatif stres belirteci olan Malondialdehit (MDA) seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Yağ dokusundaki oksidatif stres ve

inflamasyon, yağ hücrelerine özgü hormonların ve sitokinlerin (adipokinler) üretiminde bir dengesizliği indükler ve bu da insülin direncinin ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler riskin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Serum ürik asitin önemli bir antioksidan olduğunu ve obez kişilerde serbest radikal oksidatif hasara karşı korunmaya yardımcı olabileceğini göstermişlerdir (Pingmuangkaew ve ark 2015).

Oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonun abdominal obez popülasyonda görülen yüksek kardiyovasküler hastalık riskinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu bağlamda Couillard ve arkadaşları (2005) abdominal obez olan erkeklerde oksidatif stres belirteçleri ve endotel adezyon molekülleri düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın amacı, erkeklerde abdominal yağ birikimi, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkileri tanımlamaktır. Geniş bir adipozite ve plazma oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (OxLDL) ve çözünür hücreler arası adezyon molekülü-1, çözünür vasküler hücre adezyon molekülü-1'i kapsayan 56 kişilik bir grupta tam bir fiziksel ve metabolik profil değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda yüksek visseral yağ dokusu birikimi olan erkeklerde plazma okside LDL (oxLDL) düzeylerinin ve düşük dereceli sistemik inflamasyonun arttığını belirtmişlerdir (Couillard ve ark 2005).

İnsülin direnci insüline anormal glukoz cevabı olarak ifade edilmektedir. İnsülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hipertansiyon, hiperinsülinemi, diabetes mellitus gibi çeşitli hastalıkların temel mekanizmasını oluşturur. Geniş çaplı araştırmalarda insülin direnci; açlık insülin ve glukoz değerleri kullanılarak kolay formüllerle hesaplanır. HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu değerin 2,5'ten büyük ve eşit olması insülin direnci varlığını gösterir (Ascaso ve ark 2003, Topsakal ve ark 2012).

İnsülin direnci ve obezitenin prevalansı dünyada gittikçe artmaktadır. Obezitenin komplikasyonları, genellikle MetS olarak belirtilmektedir (Rasouli ve Kern 2008). İnsülin direnci patogeneğinde abdominal obezite kilit bir noktadadır (McQuaid ve ark 2011). Yürütülen araştırmada abdominal yağ dokusundaki azalış ile glukoz metabolizması, insülin sensivitesi ve metabolik sendromda iyiye gitme ile bağlantılı bulunmuştur (McAuley ve Mann 2006). Abdominal bölgedeki deri altı

yağ depolanmasının yerine visseral yağ depolanmasının olumsuz etkilerinin daha fazla olduğu ifade edilmiştir (Jensen 2008).

Özkan ve arkadaşları (2013) insülin direncine sahip bireylerin biyokimyasal verilerini ve antropometrik ölçümleri değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 30 ila 50 yaş arasında değişen, 53 kadın hasta dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastalar, zayıflamak için gelen, ilk kez insülin direnci teşhisi alan,, BKİ 30-40 kg/m² arasındaki ve hiperlipidemi haricinde hastalığı olmayan bireyler dahil edilmiştir. Açlık kan glukozu, HOMA-IR, insülin, BKİ ve bel/kalça oranı arasındaki korelasyona bakmışlardır. Anlamlı derecede bir korelasyon bulunmamıştır (Özkan ve ark 2013). Bizim çalışmamızla ortak olarak BKİ ve bel/kalça oranı sınıflarında bahsi geçen parametreler anlamlı bulunmuştur.

ROT ve RNT, insülin üretiminde çift taraf olarak görev alırlar. Bir yandan insüline yanıt olarak üretimleri olur ve insülinin işlevini yapması için elzemdirler. Diğer taraftan insülin sinyalini olumsuz yönde etkileyip insülin direncine yol açabilirler (Pérez-Matute ve ark 2009).

Visseral adipozite indeksi (VAİ); antropometik ve fonksiyonel parametrelerden oluşan matematiksel değerdir (Amato ve ark 2010). VAİ değerinin visseral adipoz fonksiyonu değerlendirmek amacıyla rutin olarak kullanılabilecek bel çevresi, BKİ ve lipitler gibi parametrelere oranla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ifade edilmiştir (Amato ve ark 2010). Yapılan çalışmalarda yüksek VAİ değeri artmış adipositokin üretimi, proenflamatuvar aktivite, insülin sensitivitesinde bozulma, artmış diyabet riski, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz ve yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (Rader 2007). Bizim de çalışmamızda VAİ değeri tüm gruplarda anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Çalışmamızda Tablo 3.8.'de VAİ değerleri için, BKİ grubunda kesme noktası 4,22 olarak bulunurken, NKO grubunda 2,98, abdominal obez sınıfında 3,03 olarak belirlenmiştir. Özellikle abdominal obez gruplamasında 3,03 VAİ kesme noktası %76,7 gibi yüksek bir duyarlılığa sahipti ve gelecek zamanlarda obezite saptanmasında güven vermektedir. VAİ değerinin kesme noktasına ilişkin az sayıda

Çalışma mevcut olup yapılan çalışmalar belli bir populasyon ya da cinsiyet üzerine yoğunlaşmıştır.

Yapılan bir alışma Tayvanlı PKOS'lu kadın bireyler üzerinde VAI kesme noktasını 5,6 olarak bulmuştur (Techatraisak ve ark 2016). Beyaz ırkta yapılan başka bir çalışma yaş aralıklarına göre VAI kesme noktalarını belirlemiştir. Optimal VAI kesme noktaları: 2,52 (yaş <30 yıl), 2,23 (yaş ≥ 30 ve <42 yıl), 1,92 (yaş ≥ 42 ve <52 yıl), 1,93 (yaş ≥ 52 ve < 66 yıl) ve 2,00 (yaş ≥ 66 yıl) olarak saptanmıştır. VAI skorları bu kesme noktalarından daha yüksek olan bireyler hafif, orta veya şiddetli visseral yağ disfonksiyonuna sahip olarak tanımlanmıştır (Amato ve ark 2011).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

TMAO birçok hastalıkla ilişkisine bakılmış olup antropometrik ölçümler ve oksidatif stresle ilişkisine dair literatürde yapılmış çok az çalışma mevcuttu. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bağırsak sağlığının tüm vücudun sağlıklı olmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte bağırsak metabolitleri daha da önem kazanmıştır. Besinlerle eksojen olarak alınan ve vücutta TMAO'ya dönüşen bileşenler beslenmemizin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Obezite gittikçe artan ve birçok hastalığın hem sebebi hem de tetikleyicisi olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu durumda obezitenin doğru tespit edilmesi çok önem arz etmektedir. Obeziteyi belirlemek için genel olarak BKİ kullanılsa da bireyin mevcut yağın ölçmediği için yetersiz kalmaktadır. Yapılan birçok çalışmada bazı hastalıkları öngörmede abdominal obez tanısında kullanılan bel/kalça çevresi ölçümü, BKİ'ye oranla daha üstün bulunmuştur.

BKİ sınıflamasına göre %14,1 olan obez oranı, abdominal obez grubuna göre %25, vücuttaki yağın aşırı birikimine göre ayrılmış olan NKO grubunda ise %48,4 oranındadır. Vücuttaki yağın dağılımı ve miktarı birçok rahatsızlıkla ilişkili olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Bundan dolayı bireyleri obez sınıfına alırken BKİ'ye ek olarak vücuttaki yağ oranı ve bel/kalça oranına bakılması daha doğru bir sonuç sağlayacaktır.

TMAO değeri her grup ve sınıflarda farklı biyokimyasal parametrelerle korele bulunmuştur. TMAO'nun yüksekliği bir parametre için gösterge olmamakla birlikte, bir parametrenin yüksekliği de TMAO değerinin yüksek olduğu anlamını içermemektedir.

TMAO değeri her grup ve sınıflarda risk sıralamasına göre artarak devam etmiştir ancak oksidatif stres göstergesi olan TAS, TOS ve OSI değerleriyle korele bulunmamıştır. Çalışmaya katılan bireylerin sağlıklı olma durumu etkilemiş olabilir.

Yüksek VAI değerleri; artmış adipositokin üretimi, proenflamatuvar aktivite, insülin duyarlılığında bozulma, artmış diyabet riski, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz ve yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Vücuttaki yağın dağılım yeri ve miktarının göstergesi olan VAI değeri, çalışmamızdaki tüm gruplarda

anlamalı düzeyde farklı bulunmuştur. Obezite saptanmasında ve metabolik risk tespitinde BKİ'nin yanı sıra mutlaka yağlanma göstergesi olan VAI değerlerine bakılmasını öngörmekteyiz. VAI değerinin kesin olarak bir kesme noktası bulunmamakla birlikte BKİ değerleri gibi kesme noktalarının belirlenmesi muhtemel metabolik anomalileri tahmin etmede daha iyi bir fikir verebileceği kanaatindeyiz.

Görüldüğü üzere çalışmamızdaki bazı veriler literatür ile paralel, bazıları ise paralel değildir. Bu durum, çalışmamızda birey sayısı azlığı ve eşit olmayan grup sayısı dağılımından olabilir. Bundan dolayı TMAO ile antropometrik ölçümleri ve TAS, TOS, OSI değerleri arasındaki ilişkiyi saptamak için daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Aynı şekilde BKİ ve diğer tüm gruplamalarda TMAO seviyesini daha doğru tespit etmek için daha fazla gönüllünün katılım gösterdiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Akkuş İ, 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1, 57-63.
- Akova İ, Koçoğlu G, 20 Yaş Üstü Erişkinlerde Uyku Süresi, Kalitesi, Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Bazı Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişkiler. Ahi Evran Tıp Dergisi, 2, 3, 67-73.
- Aktaş G, Alçelik A, Haluk Ş, Yalçın A, Öztürk S, Mustafa Ş, Mevlüt K, 2013. Obez ve fazla kilolu bireylerde ürik asit ve gamma glutamil transferaz düzeylerinin değerlendirilmesi. Bozok Tıp Dergisi, 3, 3, 31-5.
- Altunkaynak BZ, Özbek E, 2006. Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi, 13, 4, 138-42.
- Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A, 2010. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes care, 33, 4, 920-2.
- Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A, 2011. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. Lipids in health and disease, 10, 1, 1-8.
- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R, 2003. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. Diabetes care, 26, 12, 3320-5.
- Avignon A, Hokayem M, Bisbal C, Lambert K, 2012. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? Nutrition, 28, 7-8, 715-21.
- Balkau B, Deanfield JE, Després J-P, Bassand J-P, Fox KA, Smith Jr SC, Barter P, Tan C-E, Van Gaal L, Wittchen H-U, 2007. Clinical Perspective Circulation, 116, 17, 1942-51.
- Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Di Somma C, Laudisio D, Maisto M, De Alteriis G, Tenore GC, Colao A, Savastano S, 2018. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. Nutrients, 10, 12, 1971.
- Barrett E, Kwan H, 1985. Bacterial reduction of trimethylamine oxide. Annual review of microbiology, 39, 1, 131-49.
- Barzi F, Woodward M, Czernichow S, Lee C, Kang J, Janus E, Lear S, Patel A, Caterson I, Patel J, 2010. The discrimination of dyslipidaemia using anthropometric measures in ethnically diverse populations of the Asia-Pacific Region: The Obesity in Asia Collaboration. obesity reviews, 11, 2, 127-36.
- Belek İ, Nalçacı E, Onuroğulları H, Ardic F, 1998. Sınıfsız toplum yolunda Türkiye için sağlık tezi. Baskı, İstanbul: Sorun Yayınları.
- Berthoud H-R, Morrison C, 2008. The brain, appetite, and obesity. Annu. Rev. Psychol., 59, 55-92.
- Betteridge DJ, 2000. What is oxidative stress? Metabolism, 49, 2, 3-8.
- Byung PY, 1994. Cellular defenses against damage from reactive species. Physiological Reviews, 74, 1, 139-72.
- Chooi YC, Ding C, Magkos F, 2019. The epidemiology of obesity. Metabolism, 92, 6-10.
- Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, Lamarche B, Bergeron N, 2005. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90, 12, 6454-9.
- D'Angelo R, Esposito T, Calabrò M, Rinaldi C, Robledo R, Varriale B, Sidoti A, 2013. FMO3 allelic variants in Sicilian and Sardinian populations: trimethylaminuria and absence of fish-like body odor. Gene, 515, 2, 410-5.
- Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, Strele I, Konrade I, Grinberga S, Hartmane D, Pugovics O, Erglis A, Liepinsh E, 2016. Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels. Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 124, 04, 251-6.
- De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L, 2007. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? The American journal of clinical nutrition, 85, 1, 40-5.
- De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L, 2006. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 16, 8, 513-23.
- Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M, 2020. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta- analysis. Obes Rev, 21, 5, e12993.

- Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M, 2020. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews*, 21, 5, e12993.
- Després J-P, Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I, 2008. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Canadian Journal of Cardiology*, 24, 7D-12D.
- Di Renzo L, Galvano F, Orlandi C, Bianchi A, Di Giacomo C, La Fauci L, Acquaviva R, De Lorenzo A, 2010. Oxidative stress in normal-weight obese syndrome. *Obesity*, 18, 11, 2125-30.
- DiNicolantonio JJ, McCarty M, O'Keefe J, (2019). Association of moderately elevated trimethylamine N-oxide with cardiovascular risk: Is TMAO serving as a marker for hepatic insulin resistance, *Archives of Disease in childhood*.
- Drosos I, Tavridou A, Kolios G, 2015. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism*, 64, 4, 476-81.
- Durmus A, Durmus I, Abahuni M, Karatepe O, 2017. Effect of resected gastric fundus fat on ghrelin tissue levels: A prospective study. *Chirurgia (Bucur)*, 112, 33-8.
- Ebaid H, Bashandy SA, Alhazza IM, Rady A, El-Shehry S, 2013. Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats. *Nutrition & metabolism*, 10, 1, 1-10.
- Elisha B, Messier V, Karelis A, Coderre L, Bernard S, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, 2013. The visceral adiposity index: Relationship with cardiometabolic risk factors in obese and overweight postmenopausal women—A MONET group study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38, 8, 892-9.
- Ergün A, Erten SF, 2004. Öğrencilerde vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerlerinin incelenmesi.
- Eryiğit B, 2019. Tıpta Uzmanlık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir.
- Fang Y-Z, Yang S, Wu G, 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 18, 10, 872-9.
- Franco LP, Morais CC, Cominetti C, 2016. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutrition reviews*, 74, 9, 558-70.
- Frei B, 1994. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *The American journal of medicine*, 97, 3, S5-S13.
- Fukami K, Yamagishi S-i, Sakai K, Kaida Y, Yokoro M, Ueda S, Wada Y, Takeuchi M, Shimizu M, Yamazaki H, 2015. Oral L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide but reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 65, 3, 289-95.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I, 2017. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114, 12, 1752-61.
- Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R, Ramirez-Reyes R, Tapia-Conyer R, Garcilazo-Ávila A, Chiquete E, Gonzáles-Carballo C, Solano-Sanchez M, Clarke R, 2019. General and abdominal adiposity and mortality in Mexico City: A prospective study of 150 000 adults. *Annals of internal medicine*, 171, 6, 397-405.
- Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martinez JA, 2017. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17034.
- Gutteridge J, 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 41, 12, 1819-28.
- Hacettepe Ü, 2015. Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Halit B, Rakıcıoğlu N, Ayaz A, Büyüktuncer Demirel Z, Gökmen Özel H, Samur F, Yıldız E, Bilgiç P, Dikmen D, Gökteş Z, 2015. Türkiye ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi.
- Halliwell B, Aruoma OI, 1991. DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS letters*, 281, 1-2, 9-19.
- Halliwell B, Gutteridge JM, 2015. Free radicals in biology and medicine, Oxford University Press, USA, p.
- Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE, 1992. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 119, 6, 598-620.
- Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA, 1984. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *American journal of epidemiology*, 119, 1, 71-80.
- Haslam D, Sattar N, Lean M, 2006. Obesity—time to wake up. *Bmj*, 333, 7569, 640-2.
- Heaney LM, Jones DJ, Mbasu RJ, Ng LL, Suzuki T, 2016. High mass accuracy assay for trimethylamine N-oxide using stable-isotope dilution with liquid chromatography coupled to orthogonal acceleration time of flight mass spectrometry with multiple reaction monitoring. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 408, 3, 797-804.

- Hermesdorff HHM, Puchau B, Volp ACP, Barbosa KB, Bressan J, Zulet M^Á, Martínez JA, 2011. Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutrition & metabolism*, 8, 1, 1-8.
- Heves D, 2008. Akyıldız'ın (*Ornithogalum sigmoideum* Freyn Et Sint.) antioksidan aktivitesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya
- Hevia D, Mayo JC, Tan D-X, Rodriguez-Garcia A, Sainz RM, 2014. Melatonin enhances photo-oxidation of 2', 7'-dichlorodihydrofluorescein by an antioxidant reaction that renders N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK). *PloS one*, 9, 10, e109257.
- Ierardi E, Sorrentino C, Principi M, Giorgio F, Losurdo G, Di Leo A, 2015. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario. *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 4, 4, 289.
- Iizuka Y, Iizuka H, Mieda T, Tajika T, Yamamoto A, Ohsawa T, Sasaki T, Takagishi K, 2015. Association between neck and shoulder pain, back pain, low back pain and body composition parameters among the Japanese general population. *BMC musculoskeletal disorders*, 16, 1, 1-10.
- Is Y, Woodside J, 2001. Antioxidant in health and disease. *J Clin Pathol*, 54, 3, 176-86.
- Jensen MD, 2008. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 11_supplement_1, s57-s63.
- Karabulut H, Gülay MŞ, 2016. Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4, 1.
- Karabulut H, Gülay MŞ, 2016. Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute, 4, 1.
- Karlsson J, Semb B, 1997. Vitamins Q and E, extracorporeal circulation and hemolysis. *Molecular and cellular biochemistry*, 173, 1, 33-41.
- Kaya A, Gedik V, Bayram F, Obezite BN, 2011. dislipidemi, hipertansiyon hekim için tanı ve tedavi rehberi Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, Miki Matbaacılık, 81.
- Ke Y, Li D, Zhao M, Liu C, Liu J, Zeng A, Shi X, Cheng S, Pan B, Zheng L, 2018. Gut flora-dependent metabolite Trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 116, 88-100.
- Kilic ÜK, 2004. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol*, 56, 159-70.
- Kim M, Paik JK, Kang R, Kim SY, Lee S-H, Lee JH, 2013. Increased oxidative stress in normal-weight postmenopausal women with metabolic syndrome compared with metabolically healthy overweight/obese individuals. *Metabolism*, 62, 4, 554-60.
- Kim MK, Han K, Kwon HS, Song KH, Yim HW, Lee WC, Park YM, 2014. Normal weight obesity in Korean adults. *Clinical endocrinology*, 80, 2, 214-20.
- Kim Y, Kim DC, Cho E-S, Ko S-O, Kwon WY, Suh GJ, Shin H-K, 2014. Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Inflammation*, 11, 1, 1-8.
- Ko K-P, Oh D-K, Min H, Kim C-S, Park J-K, Kim Y, Kim SS, 2012. Prospective study of optimal obesity index cutoffs for predicting development of multiple metabolic risk factors: the Korean genome and epidemiology study. *Journal of epidemiology*, JE20110164.
- Koç S, 2006. Obes adolesanlarda metabolik sendromun ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması araştırılması, aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL, 2013. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 19, 5, 576-85.
- Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JTM, Hollenbeck AR, Harris TB, 2008. Waist circumference and mortality. *American journal of epidemiology*, 167, 12, 1465-75.
- Köklü N, Büyüköztürk Ş, Çokluk-Bökeoğlu Ö, 2007. Sosyal bilimler için istatistik, Pegem A Yayıncılık, p.
- Küçükdağ HN, 2018. The Relationship of Body Fat Ratio with Anthropometric and Metabolic Parameters in Normal Weight and Overweight Women; The Concept of Normal Weight Obesity, thesis, Düzce University, Düzce.
- Le Lay S, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R, 2014. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.

- Le N-A, 2015. Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis. *International journal of molecular sciences*, 16, 1, 401-19.
- Lee J, Koo N, Min DB, 2004. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 3, 1, 21-33.
- Lee M-K, Park H-J, Jeon WS, Park SE, Park C-Y, Lee W-Y, Oh K-W, Park S-W, Rhee E-J, 2015. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. *Cardiovascular diabetology*, 14, 1, 1-9.
- Lemieux I, Pascot As, Couillard C, Lamarche Bt, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, 2000. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*, 102, 2, 179-84.
- Li T, Chen Y, Gua C, Li X, 2017. Elevated circulating trimethylamine N-oxide levels contribute to endothelial dysfunction in aged rats through vascular inflammation and oxidative stress. *Frontiers in Physiology*, 8, 350.
- Li Y, Schellhorn HE, 2007. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *The Journal of nutrition*, 137, 10, 2171-84.
- Limón-Pacheco J, Gonsébat ME, 2009. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674, 1-2, 137-47.
- Ling CH, de Craen AJ, Slagboom PE, Gunn DA, Stokkel MP, Westendorp RG, Maier AB, 2011. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clinical nutrition*, 30, 5, 610-5.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N, 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4, 8, 118.
- Lukaski HC, 1987. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *The American journal of clinical nutrition*, 46, 4, 537-56.
- Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, Shevalye H, Obrosova IG, 2013. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 62, 3, 944-52.
- Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, 2013. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PloS one*, 8, 3, e60673.
- Mahadev K, Motoshima H, Wu X, Ruddy JM, Arnold RS, Cheng G, Lambeth JD, Goldstein BJ, 2004. The NAD (P) H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H₂O₂ and plays an integral role in insulin signal transduction. *Molecular and cellular biology*, 24, 5, 1844.
- Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P, 2010. Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 20, 9, 669-75.
- McAuley K, Mann J, 2006. Thematic review series: patient-oriented research. Nutritional determinants of insulin resistance. *Journal of lipid research*, 47, 8, 1668-76.
- McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, Humphreys SM, Ruge T, Gilbert M, Fielding BA, Frayn KN, 2011. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*, 60, 1, 47-55.
- Misselbrook D, 2014. W is for wellbeing and the WHO definition of health. *British Journal of General Practice*, 64, 628, 582-.
- Monteiro R, Azevedo I, 2010. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*, 2010.
- Muller FL, Liu Y, Van Remmen H, 2004. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 47, 49064-73.
- Neeland IJ, Poirier P, Després J-P, 2018. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*, 137, 13, 1391-406.
- Nowinski A, Ufnal M, 2018. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*, 46, 7-12.
- Nowiński A, Ufnal M, 2018. Trimethylamine N-oxide: a harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*, 46, 7-12.
- O'Sullivan BP, 2009. 1, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*, 373, 9678, 1891-904.

- Olek RA, Samulak JJ, Sawicka AK, Hartmane D, Grinberga S, Pugovics O, Lysiak-Szydłowska W, 2019. Increased trimethylamine N-oxide is not associated with oxidative stress markers in healthy aged women. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Oral K, 2010. Ratlarda direkt ve uzak iskemik ön koşullamanın renal iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkileri, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Organization WH, 2006. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development, World Health Organization, p.
- Organization WH, 2011. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008.
- Organization WH, (2016). World Health Organization obesity and overweight fact sheet.
- Orhan Y, Bozbora A, 2008. Obezite: medikal ve cerrahi tedavisi, İstanbul Medikal Yayıncılık, p.
- Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydın A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yılmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC, 2002. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clinical biochemistry*, 35, 8, 627-31.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z, 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri.
- Özkan GÖ, Ersoy G, Dayan A, 2013. İnsülin Direnci Olan Hastaların Antropometrik Ölçümleri ve Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41, 2, 124-31.
- Öztora S, Hatipoğlu S, Barutçugil MB, Salihoğlu B, Yıldırım R, Şevketoğlu E, 2006. İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2, 1, 11-4.
- Pekcan G, 2008. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*, 67-141.
- Pérez-Matute P, Zulet MA, Martínez JA, 2009. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Current opinion in pharmacology*, 9, 6, 771-9.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C, 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4, 2, 89.
- Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Mägi A, Zilmer M, 2006. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *International journal of obesity*, 30, 1, 141-6.
- Pingmuangkaew P, Tangvarasittichai O, Tangvarasittichai S, 2015. Association of elevated serum uric acid with the components of metabolic syndrome and oxidative stress in abdominal obesity subjects. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30, 3, 286-92.
- Pranata R, Lim MA, Huang I, Yonas E, Henrina J, Vania R, Lukito AA, Nasution SA, Alwi I, Siswanto BB, 2021. Visceral adiposity, subcutaneous adiposity, and severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*.
- Rader DJ, 2007. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 120, 3, S12-S8.
- Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, Hoene M, Peter A, Heinzmann SS, Zhao X, Königsrainer I, Königsrainer A, Balletshofer B, 2016. Relationship of serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels with early atherosclerosis in humans. *Scientific reports*, 6, 1, 1-9.
- Rasouli N, Kern PA, 2008. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 11_supplement_1, s64-s73.
- Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S, 2001. Free radical-mediated molecular damage: mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 939, 1, 200-15.
- Renzo L, Gobbo V, Bigioni M, Premrov M, Cianci R, LORENZO A, 2006. Body composition analyses in normal weight obese women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 10, 191-6.
- Reyhan NÜ, Lamers MM, van Kruchten R, Luiken J, Cosemans JM, Glatz JF, Kuijpers MJ, Heemskerk JW, 2011. Signaling role of CD36 in platelet activation and thrombus formation on immobilized thrombospondin or oxidized low-density lipoprotein. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 9, 1835-46.
- Richter CK, Skulas-Ray AC, Champagne CM, Kris-Etherton PM, 2015. Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk? *Advances in nutrition*, 6, 6, 712-28.
- Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E, 2008. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS letters*, 582, 13, 1783-7.

- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G, Lopez-Jimenez F, 2010. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European heart journal*, 31, 6, 737-46.
- Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I, 2002. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 282, 3, E657-E63.
- Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P, 1981. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *The American journal of clinical nutrition*, 34, 8, 1617-21.
- Sanlier N, Yabancı N, 2007. Relationship between body mass index, lipids and homocysteine levels in university students. *J.PMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 57, 10, 491.
- Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N, 2011. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II.(TURDEP II). Yayınlanmamış Çalışma, Kişisel Bağlantı.
- Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L, 2013. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14, 5, 10497-538.
- Schugar RC, Shih DM, Warriar M, Helsley RN, Burrows A, Ferguson D, Brown AL, Gromovsky AD, Heine M, Chatterjee A, 2017. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue. *Cell reports*, 19, 12, 2451-61.
- Schugar RC, Shih DM, Warriar M, Helsley RN, Burrows A, Ferguson D, Brown AL, Gromovsky AD, Heine M, Chatterjee A, Li L, Li XS, Wang Z, Willard B, Meng Y, Kim H, Che N, Pan C, Lee RG, Crooke RM, Graham MJ, Morton RE, Langefeld CD, Das SK, Rudel LL, Zein N, McCullough AJ, Dasarathy S, Tang WHW, Erokwu BO, Flask CA, Laakso M, Civelek M, Naga Prasad SV, Heeren J, Lusis AJ, Hazen SL, Brown JM, 2017. The TMAO-Producing Enzyme Flavine-Containing Monooxygenase 3 Regulates Obesity and the Beiging of White Adipose Tissue. *Cell Rep*, 19, 12, 2451-61.
- Schugar RC, Shih DM, Warriar M, Helsley RN, Burrows A, Ferguson D, Brown AL, Gromovsky AD, Heine M, Chatterjee A, Li L, Li XS, Wang Z, Willard B, Meng Y, Kim H, Che N, Pan C, Lee RG, Crooke RM, Graham MJ, Morton RE, Langefeld CD, Das SK, Rudel LL, Zein N, McCullough AJ, Dasarathy S, Tang WHW, Erokwu BO, Flask CA, Laakso M, Civelek M, Naga Prasad SV, Heeren J, Lusis AJ, Hazen SL, Brown JM, 2017. The TMAO-Producing Enzyme Flavine-Containing Monooxygenase 3 Regulates Obesity and the Beiging of White Adipose Tissue. *Cell Rep*, 20, 1, 279.
- Sen S, Chakraborty R, 2011. The role of antioxidants in human health. In: *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*. Eds: ACS Publications, p. 1-37.
- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy Y, De B, 2010. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*, 3, 1, 91-100.
- Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, Burcelin R, 2014. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Current cardiology reports*, 16, 11, 540.
- Serra D, Mera P, Malandrino MI, Mir JF, Herrero L, 2013. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxidants & redox signaling*, 19, 3, 269-84.
- Serter R, 2004. *Obezite Atlası*. Ankara, Karakter Color Basımevi.
- Sheperd TM, 2003. Effective management of obesity. *J Fam Pract*, 52, 1, 34-42.
- Shinde A, Ganu J, Naik P, 2012. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *Journal of Dental and Allied Sciences*, 1, 2, 63.
- Shively CA, Register TC, Clarkson TB, 2009. Social stress, visceral obesity, and coronary artery atherosclerosis: product of a primate adaptation. *American Journal of Primatology: Official Journal of the American Society of Primatologists*, 71, 9, 742-51.
- Sitaraman R, 2013. Phospholipid catabolism by gut microbiota and the risk of cardiovascular disease. *Journal of medical microbiology*, 62, Pt 6, 948.
- Smith S, Madden A, 2016. Body composition and functional assessment of nutritional status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 29, 6, 714-32.
- Society AC, 2011. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*, ACS Publications, p.
- Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O, 2010. Vücut kütle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10, 5.
- Status WP, 1995. The use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series, 854, 9.

- Sullivan KA, 2001. The clinical features of binge eating disorder and bulimia nervosa: What are the differences? *Canadian Journal of Counselling and Psychotherapy*, 35, 4.
- Sun X, Jiao X, Ma Y, Liu Y, Zhang L, He Y, Chen Y, 2016. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and biophysical research communications*, 481, 1-2, 63-70.
- Şahin H, 2017. Obezitede; Putresin düzeyi ve oksidatif stres ile ilişkisi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Şanlıer N, 2005. Gençlerde biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler, vücut bileşimi, beslenme ve fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 25, 3, 47-73.
- Tang WH, Wang Z, Li XS, Fan Y, Li DS, Wu Y, Hazen SL, 2017. Increased Trimethylamine N-Oxide Portends High Mortality Risk Independent of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Chem*, 63, 1, 297-306.
- Tang WHW, Li DY, Hazen SL, 2019. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 16, 3, 137-54.
- Tang WW, Hazen SL, 2014. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*, 124, 10, 4204-11.
- Tang WW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL, 2013. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 368, 17, 1575-84.
- Tanı O, Kılavuzu T, 2018. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Ankara.
- Tarakçı Zora S, 2016. Serumda grelin, oksidatif stres ve obezite ilişkisinin araştırılması, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Techatrasak K, Wongmeerit K, Dangrat C, Wongwananuruk T, Indhavivadhana S, 2016. Measures of body adiposity and visceral adiposity index as predictors of metabolic syndrome among Thai women with PCOS. *Gynecological Endocrinology*, 32, 4, 276-80.
- Tekin MH, 2016. Obezitede IL-33 oksidatif stres ilişkisinin araştırılması, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- TEMD, 2018. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Ankara.
- Tiryaki ST, Akın S, Çetin İ, Değirmen E, Durak U, 2019. 55–70 yaş Aralığındaki Obez Kadınlarda Vücut Kompozisyon ve Karaciğer Enzim Düzeylerinin Retrospektif İncelenmesi. *FÜ Sağ. Bil. Tıp. Derg.*, 33, 1, 07-14.
- Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA, 2000. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 3, 758-65.
- Topsakal S, Yerlikaya E, Akin F, Kaptanoglu B, Erürker T, 2012. Relation with HOMA-IR and thyroid hormones in obese Turkish women with metabolic syndrome. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 17, 1, e57-e61.
- Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, Hewitt JB, Carrel AL, Landrigan PJ, Gillman MW, 2009. Environment and obesity in the National Children's Study. *Environmental Health Perspectives*, 117, 2, 159-66.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J, 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39, 1, 44-84.
- Van Hecke T, Jakobsen LM, Vossen E, Guéraud F, De Vos F, Pierre F, Bertram HC, De Smet S, 2016. Short-term beef consumption promotes systemic oxidative stress, TMAO formation and inflammation in rats, and dietary fat content modulates these effects. *Food & function*, 7, 9, 3760-71.
- Verney J, Schwartz C, Amiche S, Pereira B, Thivel D, 2015. Comparisons of a multi-frequency bioelectrical impedance analysis to the dual-energy X-ray absorptiometry scan in healthy young adults depending on their physical activity level. *Journal of human kinetics*, 47, 73.
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL, 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*, 25, 4, 612-28.
- WHO W, 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic.
- WHO W, 2015. Global health observatory (GHO) data. Internet: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en.

- Wilson A, McLean C, Kim RB, 2016. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*, 27, 2, 148-54.
- Woltjer RL, McMahan W, Milatovic D, Kjerulf JD, Shie F-S, Rung LG, Montine KS, Montine TJ, 2007. Effects of chemical chaperones on oxidative stress and detergent-insoluble species formation following conditional expression of amyloid precursor protein carboxy-terminal fragment. *Neurobiology of disease*, 25, 2, 427-37.
- Yağbasan A, 2009. Farklı obezite evrelerinde hipotalamo-hipofizer-adrenal ve tiroid hormon akslarının obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi.
- Yeşil E, Özdemir M, Arıtcı G, Aksoydan E, 2019. Bel/boy oranı ve diğer antropometrik ölçümlerin kronik hastalık riski ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2, 241-6.
- Yılmaz K, 2020. Genç binicilerin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının antropometrik ölçümler ve kardiyopulmoner parametrelerle ilişkisinin incelenmesi, Bursa Uludağ Üniversitesi.
- Zeisel SH, Wishnok JS, Blusztajn JK, 1983. Formation of methylamines from ingested choline and lecithin. *J Pharmacol Exp Ther*, 225, 2, 320-4.
- Zhang X, Shu X-O, Li H, Yang G, Xiang Y-B, Cai Q, Ji B-T, Gao Y-T, Zheng W, 2013. Visceral adiposity and risk of coronary heart disease in relatively lean Chinese adults. *International journal of cardiology*, 168, 3, 2141-5.



EK-B: Anketler

GENEL BİLGİLER ANKETİ

Yaşınız:			
Cinsiyet:	☐ Erkek ☐ Kadın		
Boy Uzunluğu (cm):			
Vücut Ağırlığı (kg):			
Medeni Durumu:	☐ Bekar ☐ Evli		
Öğrenim Durumu:	☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Lisans ☐ Yüksek Lisans ☐ Doktora		
Vitamin veya mineral desteği kullanıyor musunuz?	☐ Evet ☐ Hayır		
Sigara ve/veya alkol kullanıyor musunuz?	☐ Evet ☐ Hayır		
Herhangi bir kronik hastalığınız var mı?		1. Evet	2. Hayır
	Kalp - Damar Hastalıkları		
	Diyabet (şeker) Hastalığı		
	Tiroid Hastalıkları		
	Karaciğer Hastalıkları		
	Akciğer Hastalıkları		
	Böbrek Hastalıkları		
	Nörolojik Hastalıklar		
	Diğer		

Tablo 2: Besin Tüketim Sıklığı Formu

	Tüketim Sıklığı (kez)							Miktar	
Besinler	Hergün	Haftada 5-6	Haftada 3-4	Haftada 1-2	15 günde bir	Ayda bir	Hiç	Ev ölçü	Net miktar
Süt, yoğurt									
Peynir									
Kırmızı et									
Beyaz et									
Yumurta									
K.bak.									
Taze seb.									
Taze meyve									
Ekmek									
Tahıllar									
Sıvı yağ									
Katı yağ									
Diğer									