



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
RADYOLOJİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ VE OBEZİTE ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN KANTİTATİF MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ:  
STEREOLOJİK BİR ÇALIŞMA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sevgi SARIAL**

**Samsun  
Ocak-2018**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
RADYOLOJİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ VE OBEZİTE ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN KANTİTATİF MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ:  
STEREOLOJİK BİR ÇALIŞMA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sevgi SARIAL**

**Danışman**

**Doç. Dr. Berrin Zuhul ALTUNKAYNAK**

**Prof. Dr. Lütfi İNCESU (II. Danışman)**

**SAMSUN**

**Ocak-2018**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sevgi SARIAL tarafından Doç. Dr. Berrin Zuhul ALTUNKAYNAK ve Prof. Dr. Lütfi İNCESU Danışmanlığında hazırlanan MULTİPL SKLEROZ VE OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KANTİTATİF MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: STEREOLOJİK BİR ÇALIŞMA başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 12 /01 /2018 tarihinde yapılan sınav ile Radyolojik Bilimler Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Berrin Zuhul ALTUNKAYNAK, Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Kerim ASLAN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Esra Meltem KAYAHAN ULU, Altınbaş Üniversitesi



ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / .... / ....

**Prof. Dr. Ahmet UZUN**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen danışman hocalarım Sayın Doç. Dr. Berrin Zuhall ALTUNKAYNAK'a ve Sayın Prof. Dr. Lutfi İNCESU'ya teőekkür ederim.

Tüm Radyolojik Bilimler bölümü öğretim üyeleri hocalarıma, tez çalışma sürecimde yardımlarını esirgemeyen Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Murat TERZİ'ye, Sayın Özge BEKİR'e, çalıőmamın her aşamasında bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan Sayın Araő. Gör. Gamze ALTUN'a, Sayın Araő. Gör. Ömür Gülsüm DENİZ'e ve Sayın Araő. Gör. Burcu DELİBAŐ'a teőekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan anneme, babama, kardeşlerim Esra SARIAL ve Kübra SARIAL'a sonsuz teőekkür ederim.

## ÖZET

### MULTİPL SKLEROZ VE OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KANTİTATİF MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: STEREOLOJİK BİR ÇALIŞMA

**Amaç:** Multipl skleroz (MS), genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile genç erişkinlerde ortaya çıkan otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın kronik seyrinde akson kaybı da görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar obezite ve MS arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Çalışmamızın amacı, obezitenin MS'li hastaların beyin manyetik rezonans (MR) görüntülerinde tarafsız stereolojik yöntemleri kullanarak, obezitenin MS üzerindeki etkisini ortaya koymaya yöneliktir.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamız normal kilolu MS hastası (n=27) ve obez MS hastası (n=27) olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasındaki bireyler normal kilolu, VKİ 30,0-39,9 kg/m<sup>2</sup> olan bireyler obez olarak kabul edildi. Çalışmamızda elde edilen veriler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na gelen MS hastalarının dosya taraması yapılarak toplanmıştır. VKİ'lerine göre obez ve normal kilolu MS hastalarında beyin MRG'leri incelenerek toplam beyin hacmi, sklerotik plak, gri cevher ve beyaz cevher hacimleri Cavalieri prensibi kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede, SPSS programı (versiyon 21,0; SPSS inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Gruplar arası değerlendirmelerde p<0,05 fark değeri anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Stereolojik analizler sonucu normal kilolu ve obez MS hastaları arasında gri ve beyaz cevher, toplam beyin hacmi açısından herhangi bir fark gözlenmezken, obez grupta plak hacminin ileri düzeyde anlamlı olarak (p<0.01) arttığı ortaya konulmuştur.

**Sonuç:** Obezite, MS hastalığının patogeneğinde rol oynar. Ancak altta yatan mekanizmaların anlaşılması için yeni moleküler çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik rezonans görüntüleme; Obezite; Multipl skleroz; Stereoloji

**Sevgi SARIAL, Yüksek Lisans Tezi**  
**Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Ocak-2018**

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MULTIPLE SCLEROSIS AND OBESITY WITH QUANTITATIVE MAGNETIC RESONANCE IMAGING: A STEREOLOGICAL STUDY.

**Aim:** In young adults, multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory disease that occurs in influenced by genetic and environmental factors. Axonal loss occurs in the chronic phase of MS. Recent studies focused on the relationship between MS and obesity. The main aim of our study was to observe the effects of obesity on MS using objective stereological methods in brain magnetic resonance (MR) imaging in obese MS patients.

**Materials and Methods:** Our study consisted of two groups; non-obese MS patients (n = 27) and obese MS patients (n = 27). Individuals with a body mass index (BMI) between 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> were considered overweight, and a BMI of 30.0-39.9 kg/m<sup>2</sup> were considered obese. In our study, data were collected by scanning the files of MS patients from the Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Neurology Department. According to BMI, brain MRIs were examined in obese and non-obese MS patients and total brain volume, sclerotic plaque, gray matter and white matter volumes were estimated using the Cavalieri principle. For statistical evaluation, SPSS program (version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used. In the intergroup evaluations, p <0.05 difference was considered significant.

**Results:** Stereological analysis revealed that there was no significant difference in the gray and white matter, total brain volume between non-obese and obese MS patients, however, the plaque volume in the obese group increased significantly (p <0.01).

**Conclusion:** Obesity plays a role in the pathogenesis of MS. The new molecular studies are needed for understanding the underlying mechanisms.

**Keywords:** Magnetic resonance imaging; Obesity; Multiple sclerosis; Stereology

Sevgi SARIAL, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University-Samsun, January-2018

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>fMRG</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>MCR</b>	: Melanokortin Reseptörü
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>EDSS</b>	: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
<b>HK</b>	: Hata katsayısı
<b>DK</b>	: Değişim katsayısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>POMC</b>	: Proopiomelanokortin
<b>FTO</b>	: Yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen
<b>NAA</b>	: N-Asetil Aspartik Asit
<b>KİS</b>	: Klinik İzole Sendrom
<b>APC</b>	: Antijen Sunan Hücre
<b>MHC</b>	: Majör Histokompatibilite Kompleks



<b>NAÖC</b>	: Noktalı alan ölçüm cetveli
<b>SRÖ</b>	: Sistematik Rastgele Örnekleme
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
<b>PPMS</b>	: Primer Progresif Multipl Skleroz
<b>SPMS</b>	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
<b>RPMS</b>	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
<b>MONICA</b>	: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite .....	3
2.1.1. Obezite Tanımı .....	3
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi .....	3
2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi.....	6
2.1.4. Obezitenin Değerlendirilmesi ve VKİ.....	6
2.1.5. Hipotalamus ve Obezite .....	9
2.1.6. Nörojenik ve Psikojenik Bozuklukların Obezitedeki Rolü .....	10
2.1.7. Obezitenin Genetiği.....	11
2.2. Multipl Skleroz (MS) .....	12
2.2.1. Hastalığın Genel Tanımı.....	12
2.2.2. MS'nin Epidemiyolojisi .....	13
2.2.3. MS'nin Etiyolojisi .....	14
2.2.4. MS Hastalığının Klinik Tipleri, Bulguları ve Tanı Kriterleri.....	14
2.2.5. MS'de Prognostik Faktörler .....	16
2.2.6. MS'nin Patofizyolojisi.....	17
2.2.7. MS'de Miyelin Kaybının Moleküler Belirteçleri: Tau Proteininin Rolü .....	18
2.3. Obezite ve MS ilişkisi .....	19
2.3.1. MS'nin Etiyolojisinde HLA Genlerinin Rolü .....	20
2.4. Stereolojiye Giriş .....	21

2.4.1. MR Görüntüleri Üzerinde Hacim Hesabının Cavalieri Yöntemi Kullanılarak Yapılması.....	22
2.4.2. Hata Katsayısı ve Değişim Katsayısı .....	23
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>24</b>
3.1. Materyal .....	24
3.1.1. Grupların Oluşturulması .....	24
3.1.2. MRG'lerin Elde Edilmesi.....	24
3.1.3. EDSS Skorunun Analizi .....	25
3.2. Metot .....	25
3.2.1. Stereolojik Analizler.....	25
3.2.2. İstatistiksel Analiz .....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi .....	28
4.2. Stereolojik Analiz Bulguları .....	34
4.2.1. Gruplara Ait Gri Cevher Hacmi .....	35
4.2.2. Gruplara Ait Beyaz Cevher Hacmi.....	36
4.2.3. Gruplara Ait Plak Hacmi .....	37
4.2.4. Gruplara Ait Toplam Beyin Hacmi .....	38
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>47</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>48</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>60</b>

## 1. GİRİŞ

Obezite; bedeninin yağ kitlesinin yağsız kitleye oranının artması sonucu ortaya çıkan enerji metabolizması bozukluğudur. Obezitenin tanımında en yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksidir (VKİ) (Pi-Sunyer, 1993). Bu indeks obezitenin belirlenebilmesinde yarar sağlar. Basit bir hesaplama yöntemi olup yaygın olarak kullanılır (Çöl, 1998). Erişkinlerin büyük çoğunluğundaki obezite başlangıcının, çocukluk çağına uzandığı bilinmektedir (Zitsman ve ark., 2014).

Multipl skleroz (MS), "plaklarda skleroz" olarak bilinen neredeyse sabit lezyon oluşumu ve fiziksel ve bilişsel engelliliğe yol açan ilerleyici bir klinik seyri ile dinamik bir hastalıktır. Merkezi sinir sisteminde beyaz maddenin ve işlevsel olarak önemli yapıların oluşturduğu miyelin ve akson kaybı, MS'li hastalarda geri dönüşümü olmayan nörolojik yetersizliğin başlıca nedeni olarak düşünülmektedir. Bu nedenle parankimal dokunun hacim ölçümü önemlidir (Alper ve ark., 2006).

MS, genç erişkin yaş grubunda görülen en önemli nörolojik hastalıktır. Kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Hastalığın etiyopatogenezi tam belli olmamakla birlikte genetik ve çevresel pek çok faktör araştırılmıştır. Poligenetik bir hastalık olarak kabul edilen MS'nin etyolojisinde, vitamin D eksikliği, virüsler ve diğer pek çok faktör rol almaktadır (Oliveira ve ark., 2017; Sundström, 2017; Yılmaz ve ark., 2017). VKİ ile otoimmünite arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. VKİ ile MS arasındaki ilişkiyi konu alan çalışma kısıtlıdır. Bu nedenle, obezite ile MS'nin seyri arasındaki ilişkinin açıklanması konusunda çeşitli moleküler ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde bu alanda çalışılan çalışmalar kısıtlı olup genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde izlenen obezitenin MS üzerindeki etkisi mercek altına almıştır. Ancak yetişkinlerde izlenen obezitenin MS hastalığı riskini ne derecede tetiklediğini ortaya koyan çalışmalar yetersiz sayıdadır.

Bu çalışmada, literatürdeki ihtiyaçtan yola çıkarak obezitenin MS hastalığı üzerinde oluşturacağı muhtemel etkilerin araştırılması ve hastalığın etiyopatogenezinin klinik ve radyolojik veriler kullanılarak açıklanması amaçlanmıştır. Çalışmamızın, bu anlamda, obezitenin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkisine ilişkin yeni klinik ve moleküler çalışmalara teşvik edeceğine inanmaktayız.

Obez ve obez olmayan (normal kilolu) hastaların radyolojik özellikleri (MR bulguları) stereolojik inceleme ile karşılaştırılıp değerlendirmeler sonucunda yetişkin

ağdaki obezitenin MS hastalığı üzerinde ne derecede risk faktörü oluşturduğunun araştırılması çalışmamızın ana temasını oluşturmaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Obezite**

#### **2.1.1. Obezite Tanımı**

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır. 2016 yılında, dünyada 18 yaş ve üzeri erişkinlerin % 39'u aşırı kilolu, %13'ü ise obez olarak kayıt edildi (DSÖ, 2017). DSÖ tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir (Altunkaynak ve Özbek, 2006). Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar ve endokrin sistem bozuklukları olmak üzere tüm organ ve sistemleri etkileyerek birçok sağlık problemine yol açmaktadır. Dünya genelinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Weiss ve ark., 2013). Besinler ile vücuda alınan enerji miktarının, harcanan enerjiden fazla olması durumunda ortaya çıkar ve yağsız vücut kitlesinin, vücut yağ kitlesine oranla azalması ile ayırıcı niteliğini ortaya koyan kronik bir hastalıktır (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Obezite, vücut yağ oranının artması ile oluşan metabolik multifaktöryel bir hastalık olarak düşünülmektedir. Kalori alımı ile harcanması arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıktığı temel olarak düşünülse de genetik faktörler, yaş, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik düzey gibi etyolojik faktörlerin obezite üzerindeki etkisi yadsınamaz (Makris ve ark., 2017; Shin ve ark., 2017). Tüm bu etiyolojik faktörlerin etkisiyle, obezite dünya çapında bir salgın haline gelmiş bir hastalık olarak düşünülmektedir. Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser türleri, hipertansiyon ve uyku apnesi gibi birçok komorbidite ile ilişkilidir (Poirier ve ark., 2006) (Şekil 1).

Yetişkin erkeklerin vücut ağırlığının ortalama % 15-20'sini, yetişkin kadınların ise % 25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013). Bununla birlikte vücut yağ oranının ortalama olarak kadınlarda ise %35, erkeklerde %25'in üzerinde olması durumunda obezite meydana gelir (Ersoy ve Çakır, 2007).

#### **2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi**

Obezite, dünyada güncel bir halk sağlığı sorunu olup ABD'li yetişkinlerin yaklaşık % 35'i obezdır. Ayrıca, obezite son 30 yılda çocuklarda iki kat ve ergenlerde dört kattan daha fazla artmıştır (Gianfrancesco ve Barcellos, 2016). DSÖ tarafından

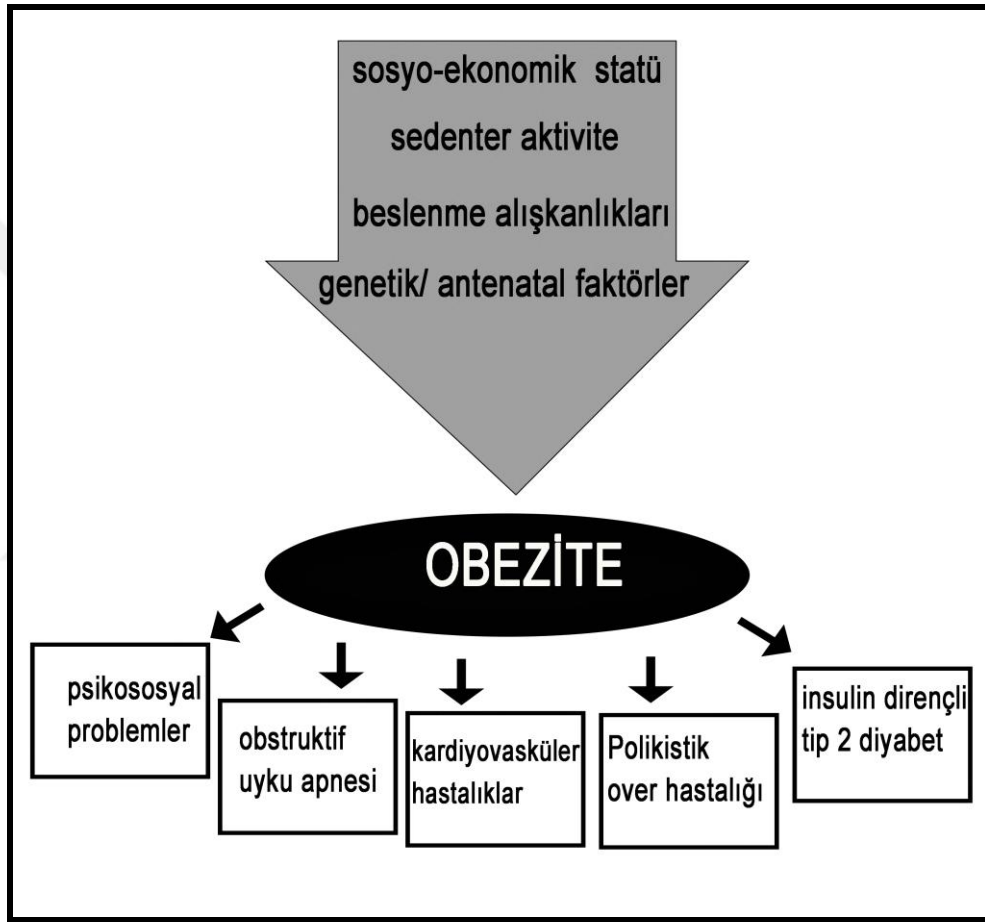
Avrupa birliği ÷lkelerinde MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) projesi ile obezite prevelansları araştırılmıştır. Yaklaşık 10 yıllık çalışma süresi boyunca 35-65 yaşları arası kadınlarda ve erkeklerde obezite prevelansında hızla bir artış gözlenmiştir (Molarius ve ark., 2000). Bununla birlikte, İtalyan Ulusal İstatistik Enstitüsü tarafından yürütölen bir çalışmada 2001-2008 yılları arasında İtalyan popölasyonlarında yetişkinler üzerinde obezitenin yaklaşık prevelansı ve bu yıllar arasındaki dalgalanmalar incelenmiştir. VKİ'nin yaş ve cinsiyet bilgileri ile karşılaştırılması yapılmıştır. Sonuç olarak, İtalyan erkeklerin neredeyse yarısı ve yaklaşık her üç kadından birinde aşırı kilolu veya obez olduğu bulunmuştur. Obezite prevelansı 2001-2008 yılları arasında erkeklerde %1,4 ve kadınlarda %0,4 artış görölmüştür (Micciolo ve ark., 2010).

Bununla birlikte, Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yapılan araştırmaya göre obezite oranı 2008 yılında %15,2 iken 2014 yılında %31,1 oranında artış göstererek %19,9'a ulaşmıştır. Artış oranı, kadınlarda %32,3, erkeklerde ise %24 olarak öölölmüştür (TÜİK, 2015). Obezitenin küresel prevelansı %8,2 olup bu durum tüm dünyadaki zayıflık prevelansından (VKİ < 17 olanlar %5,8 ) daha yüksek olduğunu gösterir (Karamahmutoğlu, 2007). DSÖ, 2016 verilerine göre 1,9 milyardan fazla 18 yaş ve üzeri yetişkinin fazla kilolu olduğu ve bunlardan 650 milyon yetişkinin obez olduğu tespit edilmiştir. Obezite prevelansı dünya çapında 1975 ile 2016 yılları arasında üç katına çıkmıştır (DSÖ, 2017).

Obezite prevelansının dünya çapında hızla arttığı görölmektedir. Bu bağlamda, 21. yüzyılın pandemisi ve büyük sosyo-ekonomik maliyetlerle ciddi bir halk sağlığı problemi olarak düşünölmektedir. Aslında, DSÖ'ye göre, 2011 yılında dünya genelinde yaklaşık 500 milyon insan obeziteden ( VKİ > 30 olarak tanımlandı) zarar gördü ve bu sayıların 2030 yılına kadar en az iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (Palavra ve ark., 2016).

Obezite, ölkelerin artan sayıdaki nüfusunun sağlığı için gittikçe büyüyen bir tehdittir. Son yıllarda, dünyada ve ölkemizde fiziksel düzeyinin azalması, yüksek doymuş yağ asiti düzeyi, kalsiyum yönünden yetersiz besinlerin alınması, bilgisayar ve televizyon ile geçirilen hareketsiz zaman kadın ve erkeklerde obezite riskini tetiklemektedir (DSÖ, 2017). Aşırı kilolu olmanın sınıflandırılmasında birçok ölkenin kendine özgü kriterleri belirlenmiş olup obezitenin epidemiyolojisinin incelenmesi

zorlaşmıştır. 1990'lı yıllarda VKİ aşamalı olarak evrensel kabul gören bir aşırı kilolu ölçütüne denk sınır değerleri önerilmektedir. Obezite tüm dünyada yaygın olup görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerin özellikle orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyindeki kesimlerinde obeziteye daha sık rastlanmaktadır. Her yaş grubunda görülebilir. En yüksek seviye orta yaşlarda olup 55 yaşından sonra görülme sıklığı azalmaktadır (Gökçe, 2012).



Şekil 1. Obezitenin nedenleri ve yol açtığı hastalıklardan bir kısmı şematize edilmiştir (Ranjani ve ark., 2014)

Etiyolojik faktörlerin başında sanayileşme ve ekonomik büyüme ile ilişkilendirilen modern yaşam tarzı gelmektedir. Ulaşımında vasıtaların sağladığı kolaylıklar hareketsiz yaşamı da beraberinde getirmektedir. Ayrıca yüksek kalorili gıdaların tüketiminin artmasıyla birlikte sağlıklı beslenme obezite prevalansını tetikler. Bu faktörler enerji alımı ve tüketimi arasında dengesizliğe neden olur. Endüstrileşmiş



toplumlarda obezite prevalansındaki artış bu nedenle kaçınılmazdır (Palavra ve ark., 2016).

### **2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi**

Obezite, tüketilen enerji ile alınan enerji arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Günümüzde modern yaşamın getirdiği bazı kolaylıkların yanısıra gündelik enerji harcanması da oldukça kısıtlanmış durumdadır. Bu durum ise obezite prevalansının artışına yol açmaktadır (Erkol ve Khorshid, 2004). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden elde edilen en son rapor, çocukların ve ergenlerin (2 ila 19 yaş) % 16,9'u ve yetişkinlerin (20 ve daha yaş grubu) % 34,9'unun obeziteye sahip olduğunu göstermektedir (Castillo ve ark., 2017). Obezite etiolojisinde başlıca genetik ve nöroendokrin faktörlerin yanında, çevresel etkenler de rol oynamaktadır (Bray, 1989). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma aşırı kilo alımı ve abdominal yağlanmanın cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite, alkol tüketimi gibi etkenler ile ilişkilendirilebileceğini ortaya koymuştur (Han ve ark., 1998). Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, osteoartrit gibi sağlık problemleri de obezitenin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil 1). Bahsedilen sağlık sorunlarının yanısıra psikolojik ve psikososyal etkileride göz ardı edilemez (Şanlıer, 2005).

### **2.1.4. Obezitenin Değerlendirilmesi ve VKİ**

Metabolizma hızının durması, diyet besinlerinin emilimi ve metabolizması, fiziksel aktivite ve termojenezis sonucu ortaya çıkan enerji çıktısından daha fazla olduğunda, alınan kalori, yağ dokusunda triaçilgliserol birikimine yardımcı olur. Ancak elde edilen kalori, enerji çıkışı alınan enerjiden daha fazla olduğunda, triasilgliserolün lipolizi ve yağ asitlerinin yağ dokusundan mobilize edilmesi sağlanır (Christiansen ve ark., 2008).

Obezitenin tespitinde VKİ hesaplanması önem taşır (Kuczmarski ve Flegal, 2000). VKİ, ilk defa 1835 yılında Qutelet tarafından tanımlanmıştır ve obezitenin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçüme göre VKİ değeri 25'ten büyükse tedavi gerekmektedir. İdeal VKİ değeri 20-24 olarak tanımlanmaktadır (Seidell ve ark., 1987). VKİ, obeziteyi tespit etmek ve vücuttaki yağ fazlası ile ilişkili sağlık riskini değerlendirmek için oldukça yaygın kullanılan bir araçtır. DSÖ tarafından genel

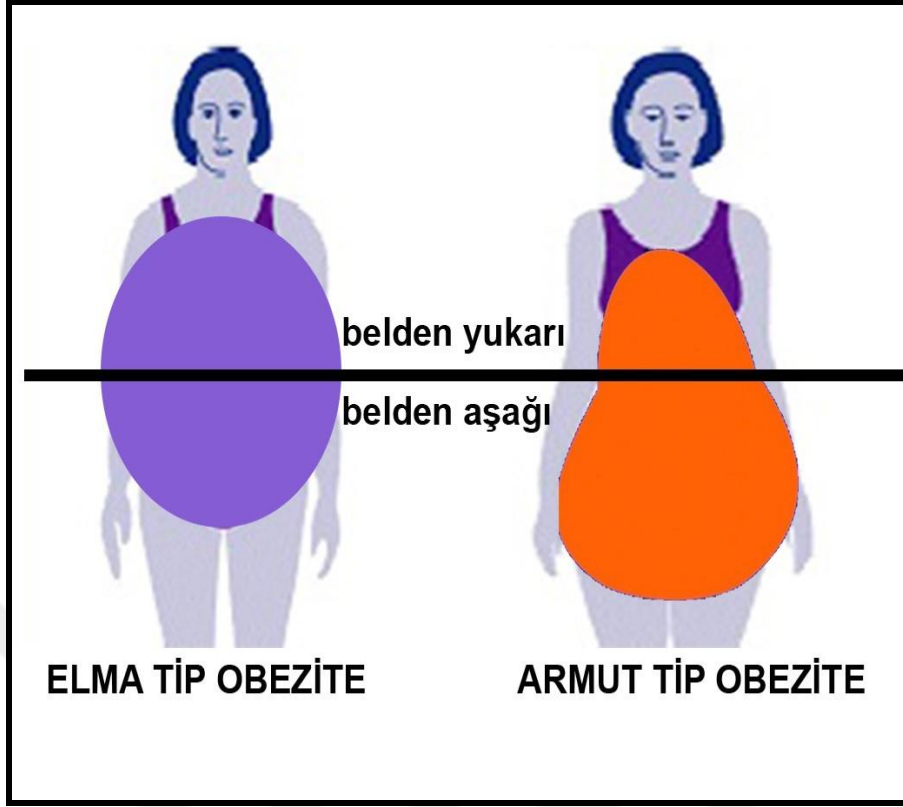
popülasyon için VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olması obezite eşiği olarak değerlendirilir. Bununla birlikte VKİ, yağlı ya da yağsız dokunun ayrımını mümkün kılamadığı için adipozitenin ölçümünü tam anlamıyla sağlamaz, olduğundan fazla ya da eksik olarak değerlendirilmesine neden olabilir (Seidell ve ark., 1987; Pilutti ve Motl, 2016). VKİ yağ dağılımı üzerine bilgi vermediğinden büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda yanılmalara neden olabileceğinden VKİ bunlarda kullanılmamalıdır (Ersoy ve Çakır, 2007).

DSÖ, VKİ'yi kullanarak obeziteyi sınıflandırmaktadır (Tablo 1). VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine ( $VKİ=kg/m^2$ ) bölünmesiyle elde edilen bir indeks değeridir (Kayar ve Utku, 2013).

**Tablo 1.** DSÖ kriterleri göz önünde tutularak yetişkinlerde VKİ'ne göre obezite sınıflandırılması (Kayar ve Utku, 2013)

Sınıflandırma	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )
Zayıf	<18,50
Normal	18,50 - 24,99
Fazla Kilolu	≥25,00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25,00-29,99
Obez (Şişman)	≥30
Obez I. Derece	30,00 - 34,99
Obez II. Derece	35,00 - 39,99
Obez III. Derece (Morbid)	≥40,00

Obezitenin vücuttaki yağ dağılımına göre taşıdığı sağlık riski farklılık göstermektedir. Bununla ilgili olarak, yağ dağılımına göre jinoid tip (armut tipi) ve android tip (elma tipi) olmak üzere iki tip obeziteden söz edebiliriz (Gökçe, 2012) (Şekil 2). Yağın vücutta bulunduğu bölgesel dağılımı genetik olarak erkek ve kadınlarda değişkenlik göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013) (Şekil 2). Android tip obezitede yağ, vücudun karın ve göğüs bölgesinde bulunur. Jinoid tip obezitede ise yağ dokusu, vücudun alt bölgesinde kalça ve uylukta birikmiştir (Güven, 2011) (Şekil 2).



Şekil 2. Android ve jinoid tip obezite (Aydın, 2014)

Bel çevresinin kalça çevresine oranlanmasıyla ulaşılan sonuç obeziteye bağlı risk faktörünün değerlendirilmesini sağlamaktadır. Yani android/jinoid oranı bu risk faktörünü belirlemede oldukça önemlidir (de Koning ve ark., 2007; Ersoy ve Çakır, 2007). Samsell ve ark. (2014),a göre android/jinoid oranı, obez hastalarda insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörünün önemli bir belirteçidir. Bu değer kadınlarda 0.85'den ve erkeklerde 1'den fazla olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (Tam ve Çakır, 2012; Kayar ve Utku, 2013). Benzer şekilde, obezitenin yağ dağılımına ilişkin incelenmesi yapıldığında, abdominal obezitenin yetişkinlerde insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesi açısından önemli bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (de Koning ve ark., 2007; Barnett, 2008). Android/jinoid oranı ile elde edilen ölçüme göre hastalık oluşma riski tablo 2'de gösterilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013).

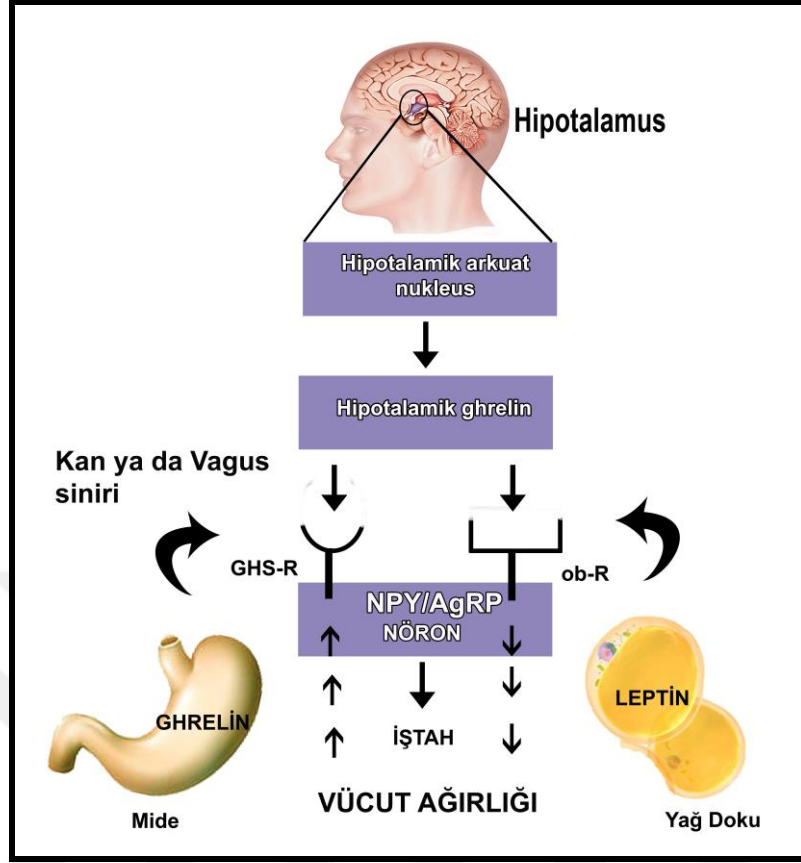
**Tablo 2.** Yetişkinlerde obeziteye bağlı ve bel çevresi ölçümüne göre hastalık oluşturma riski (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013)

Cinsiyet	Risk (Uyarı sınırı) (=VKİ>25)	Yüksek risk (Eylem sınırı) (=VKİ>30)
Erkek	≥94	≥102
Kadın	≥80	≥88

### 2.1.5. Hipotalamus ve Obezite

Hipotalamus enerji dengesinin kontrolünde önemli role sahip açlık ve tokluk merkezlerinin bulunduğu bölgedir (Aydın, 2014). Bu merkezin travma, tümör gibi lezyonlardan etkilenmesi yemek yeme alışkanlığının değişmesine yol açar ve dolayısıyla obeziteye neden olur. Hipotalamik merkezler, enerji alımında rol oynamaktadır ve enerji dengesinin bozulması obeziteye yol açar (Alakuş, 2015).

Besin alımı, hipotalamusun açlık ve tokluk merkezlerinin karşılıklı çalışmasıyla kontrol edilir. Aynı zamanda, bazal metabolizmayı etkileyip besin alımını kontrol altında tutar. Fiziksel aktiviteyi değiştirerek vücut ağırlığını düzenlemede etkindir. Bununla birlikte, hipotalamus besin alımında sinyaller ile yemekten zevk alınmasını da sağlar. Besin alımı ile ilgili periferik sinirlerden etkilenir (Ergün, 1998) (Şekil 3). Bu sinyaller hipotalamik gelişimin bir veya birden fazla bileşenini, nörojenez ve akson büyümesi de dâhil olmak üzere, etkileyebilir. Hipotalamus gelişiminde metabolik hormonların önemi yadsınamaz. Özellikle, leptinin nörotrofik rolü bu konuda önem kazanmaktadır (Bouret ve ark., 2004). Ghrelin ise erken postnatal yaşamda enerji homeostazı ile ilgili hipotalamik yollar üzerinde kalıcı gelişimsel bir etkiye sahiptir. Özellikle, yetişkinlikte vücut ağırlığını etkiler (Steculorum ve ark., 2015). Leptin özellikle adipoz dokuda üretilen çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bir hormondur.



Şekil 3. Ghrelin ve leptinin vücut ağırlığı üzerindeki rolü (Kojima ve Kangawa, 2006)

### 2.1.6. Nörojenik ve Psikojenik Bozuklukların Obezitedeki Rolü

Beslenmenin temel dinamiği beyin sapındaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Amigdala ve prefrontal korteks iştahı etkileyen diğer faktörlerdir (Killgore ve ark., 2003; Fox ve Byerly, 2004). Literatürdeki veriler, amigdalanın insan ve kemirgenlerde gıda alımı kontrolünden sorumlu olan önemli bir beyin alanı olduğunu desteklemektedir. İnsülin, amigdaladaki gıda alımını düzenleyen hormonlardan biridir. Serin kinazların aktivasyonu obez kemirgenlerin amigdala'sında insülin direncine yol açar. Protein kinaz C teta ve endoplazmik retikulum, obez sıçanların amigdalasında insülin direncinin ana mekanizmalarını oluşturmaktadır (Areias ve Prada, 2015). Literatürdeki insan çalışmaları incelendiğinde obezite durumunda amigdalada meydana gelen değişiklikler görüntüleme yöntemleri ile ortaya konmuştur. Kennedy ve Dimitropoulos (2014), bir nörogörüntüleme çalışması yayınlamış; normal kilolu ve obez bireylerde beslenme durumunun beyin aktivitesine etkisini incelemişlerdir. Obez bireylerde normal vücut ağırlığı olan bireylere kıyasla artmış amigdal aktivasyonu

gösterilmiştir. Stoeckel ve ark. (2008), ise obez kadınlarda, yüksek kalorili gıdaların görüntülerinin fonksiyonel MRG (fMRG) tekniği kullanılarak kontrollere göre amigdala aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, Fletcher ve ark. (2010), amigdala'nın yüksek kalorili gıda görüntülerine tepki olarak aktive olduğunu ve bu etkinin fazla kilolu bireylerde sibutramin tarafından zayıfladığını gösterdi. Bunun yanısıra Morris ve Dolan (2001), amigdala ve orbitofrontal korteksin bellek tanıma performansında yer aldığını ortaya koymuştur. Amigdala etkinliği özellikle gıda uyaranlarına ilişkin hafızayla ilişkilendirilmiş olup, amigdala ve orbitofrontal korteksin insan beynindeki bilişsel, açlık ve beslenme süreçlerinin entegrasyonunda rol oynadığını düşünülmüştür.

Obezitenin en yaygın nedenlerinden biri sağlıklı beslenmenin üç öğün ile kısıtlı kalması gerektiği düşüncesidir. Oysa asıl önemli olan üç ana öğünün, hafif ara öğünlerle desteklenmesidir. Bunun yanısıra insanların kilo aldığı sık görülen durumlar arasında mental depresyon, stres gibi faktörler de yer almaktadır (Guyton, 2001). Hipotalamik lezyonlarda olduğu gibi hipotalamusa doğru uzanan hipofiz adenomunun da obeziteye eğilimi arttıracığı ortaya konulmuştur (Guyton, 2013).

### **2.1.7. Obezitenin Genetiği**

Obezitenin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin varlığı da karşımıza çıkmaktadır. Bu anlamda, genlerin, beslenme derecesini çeşitli yollarla etkilediğinden bahsedilebilir. Obezite %20-25 oranında genetik faktörlerin etkisinde ortaya çıkar (Guyton, 2013). PraderWilli ve Bardet-Biedl sendromu gibi hastalıklarda genlerin obeziteye yol açtıkları ortaya konmuştur (Farooqi ve O'Rahilly, 2004). Beslenme merkezinin enerji deposunun anormallikleri, yağ ve karbonhidrat depolanması ile ilgili çeşitli bozukluklar ve iştah üzerine etkili kalıtsal ve psikolojik faktörlerden bu kapsamda söz edilebilir (Guyton, 2013). MCR-4 (melanokortin reseptörleri-4) mutasyonları obezitenin en yaygın monojenik biçimi olmasının yanısıra farelerde de obeziteye yol açtığı kanıtlanmıştır (Isken ve ark., 2008; Guyton, 2013). İkinci sırada ise leptin genindeki mutasyonlar yer alır. Ancak bununla birlikte birçok genin mutasyonu, çevresel faktörlerle etkileşerek, vücutta yağ dağılımında rol alabilir (Guyton, 2013).

Güncel kanıtlar dopaminerjik yolların, yiyeceklerin ödüllendirici özellikleri ile olan ilişkisinin obezite ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalarına dikkat çekmektedir. Özellikle bu bağlamda, dopaminerjik sinir iletiminde yer alan proteinleri

kodlayan genlerdeki fonksiyonel varyantlar, VKİ ve obezite ilişkisi ile ilgili yeni bulgular ortaya koymaktadır (Fontana ve ark., 2015; Stanfill ve ark., 2015). Son yıllarda genom çapında yapılan çalışmalar, FTO, TMEM18, HSD17B11, VCAN, ADAMTSL3, MCR-4, TNNI3K, SEC16B, GNPDA2 ve POMC genlerinde VKİ ve zayıf vücut kütlesi ile ilişkili çeşitli varyantları tanımlamış olup ek fizyolojik hipotezler ortaya koymuşlardır (Graff ve ark., 2013; Hebebrand ve ark., 2013; Zillikens ve ark., 2017). Bu genlerin bir kısmının melakortin sinyal yolu ile ilgili olduğu ortaya konmuştur (Sözen, 2006). Bunun yanısıra González-Giraldo ve ark. (2017), sağlıklı genç yetişkinlerde DRD4 ve SLC6A3 olmak üzere iki önemli dopaminerjik genin VKİ ile ilişkili olduğu konusunda bulgular elde etmişlerdir. Bu iki gen, dopaminerjik sistemin işleyişinde ana rol oynayan proteinleri kodlar.

Obezitenin gelişimi çoğunlukla çevresel faktörlerle ilişkilendirilse de, insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler genlerin obezite gelişimindeki katkısına işaret etmektedir (Sözen, 2006).

## **2.2. Multipl Skleroz (MS)**

### **2.2.1. Hastalığın Genel Tanımı**

MS, 20-40 yaşları arasındaki genç erişkin bireylerde görülen otoimmün, demiyelinizan ve akson hasarı ile karakterize kronik bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı olarak tanımlanmakta olup beyaz cevherde bulunan sinir liflerinin miyelin kılıfının hasarı sonucu aksonal dejenerasyon oluşur (Gümüş, 2012; Genç, 2016). Aksonal yıkımın gerçekleşmesi ile MS'de geri dönüşümsüz nörolojik bozukluk oluşur (Karadayı, 2011). MS, nörodejeneratif otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilir ve özellikle beyin ve omurilikte plaklar ve lezyonlar ile karakterizedir. Bununla birlikte immün sistem ile ilgili oluşan düzensizliğe de işaret eder. Demiyelinizan süreç, MSS'de sinyal yollarının gecikmesine ya da tıkanmasına neden olur. Aksonların çevresinde oluşan enflamasyon oligodendrositleri de etkileyebilir. Böylece MS'nin patolojik seyrinde MSS'deki çeşitli bölgelerde skarlaşmış dokulara rastlanır (Zuvich ve ark., 2009).

MS, klinik olarak relapsı geçiren MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder ilerleyici MS (SPMS) ve izole sendrom (CIS) olarak sınıflandırılır. Bu

sınıflandırma hastalığın ilerlemesi ve seyri açısından önem taşımaktadır (Hurwitz, 2009).

### 2.2.2. MS'nin Epidemiyolojisi

MS'nin dağılımı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermesinin yanısıra farklı coğrafyalarda eşit sıklıkta görülmez. En sık görüldüğü bölgeler arasında Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika sayılabilir. Bununla birlikte Asya ve tropik bölgelerde daha az görülmektedir (Ascherio ve Munger, 2016; Yücel, 2016). Ayrıca iklim bölgelerinde yapılan çalışmalar hem kuzey hem de güney enlemi ile birlikte MS insidansı ve prevelansının artışına dikkat çekmektedir (Ascherio ve Munger, 2016). Elde edilen güncel veriler ışığında, MS Amerika Birleşik Devletleri'nde 400.000'den fazla kişiyi, dünya genelinde ise 2,3 milyon insanı etkilemektedir. Bu nöronal dejenerasyon ve gri ve beyaz cevherlerin demiyelizan lezyonlarının varlığı ile karakterizedir (Gianfrancesco ve Barcellos, 2016). MS prevelansı bireyin yeni yerleştiği bölgeye uyumlu olarak azalabilmektedir (Mirza, 2002; Yücel, 2016; Mirza, 2017). Türkiye'de, MS'nin epidemiyolojisine yönelik çalışmaların sayısı yeterli olmamakla birlikte MS prevelansı 100.000'de 33,9 olarak kaydedilmiştir (Demir, 2017). Türkiye'nin Kuzeydoğu bölgesinde yapılan bir araştırmaya göre ise MS hastalığının prevelansı 1000.000'da 68,97 olarak raporlanmıştır (Alp ve ark., 2012).

**Tablo 3.** MS prevelansının ülkelere göre dağılımı (Akdemir, 2011)

<b>MS için yüksek riskli bölgeler</b> (Prevalans 30/100 bin'den fazla)	Kuzey ve Orta Avrupa Amerika'nın kuzeyi Kanada Avusturalya'nın güneyi Yeni Zelanda İsrail
<b>MS için orta derecede riskli bölgeler</b> (Prevalans 5-29/100 bin arası)	Avrupa'nın güneyi Güney Amerika Avusturalya'nın kuzeyi Güney Akdeniz bölgesi Güney Afrika (beyazlar)
<b>MS için düşük riskli bölgeler</b> (Prevalans 5/100 bin'den az)	Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları Meksika



### **2.2.3. MS'nin Etiyolojisi**

MS hastalığının tanımı uzun yıllar önce yapılırsa da etiolojisi tam olarak açıklanmamıştır (Demir, 2017). MS hastalığında hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi yadsınamaz. Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler hastalığın etiolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin rolüne dikkat çekmektedir (Karadayı, 2011). Göç çalışmalarından elde edilen bulgular MS etiolojisinde çevresel faktörlerin katkısına değinmektedir. Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç edilmesi, 15 yaşın altındaki bireyler için MS riskini azaltmaktadır. Ancak düşük riskli bir bölgeden yüksek riskli bir bölgeye göç yaşandığında da MS gelişme riski, yaş etkisinden bağımsız bir şekilde, az görülmektedir (Marrie, 2004; Mirza, 2017). Bunun yanısıra, Avustralya'da yapılan bir çalışmada, göç yaşı ve MS hastalığı riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (Hammond ve ark., 2000; Mirza, 2017).

MS hastalığının gelişiminde genetik faktörlerin etkisi incelendiğinde ise MS'li hastaların birinci dereceden akrabalarında MS görülme riski hemen hemen 20 ile 40 kat arasında artış göstermektedir (Mirza, 2017). Bununla birlikte monozigot ikizlerde %25-30, dizigot ikizlerde ise %3-5 oranında MS riski gözlemlenmiştir (Kantarci ve Wingerchuk, 2006; Mirza, 2017). MS uyumluluğunun ikizlerde etkili olması ve MS hastalığının birinci derece yakın akrabalarda daha sık görülmesi genetik faktörlerin önem kazandığını göstermektedir (Mirza, 2002). Bunun dışında sigara dumanına maruziyet, Epstein-Barr Virüsü, D vitamini düzeyi ve obezite de MS'ye yol açan çevresel faktörler arasında görülmektedir (Gianfrancesco ve Barcellos, 2016).

### **2.2.4. MS Hastalığının Klinik Tipleri, Bulguları ve Tanı Kriterleri**

MS tanısının konulmasında ve hastalığın takibinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri, hastalığın seyrinde izlenen lezyonların patolojik görüntülerini elde etme açısından oldukça önemlidir (Alper ve ark., 2006). MS hastalığı esnasında meydana gelen demiyelinizasyon ataklar olarak değerlendirilir ve her atakta hasar gören alanlar plak olarak isimlendirilir (Karadayı, 2011). MS tanı kriterlerinin belirlenmesinde Londra'da McDonald önderliğinde 2000 yılında toplanan komitede Poser kriterleri yayınlanmıştır (Yüceyar ve Kocaman, 2009). Günümüzde ise McDonald kriterleri 2010 MS tanısında daha etkin olarak kullanılmaktadır (Tahralı, 2013; Elmalı, 2016). Bunun yanısıra MS lezyonlarının MSS'de çok geniş bir alanda ve varyasyonda

ortaya çıkma olasılığı sebebiyle belirti ve bulgular değişkenlik göstermektedir (Gümüş, 2012). Hastalık daha çok yorgunluk, görme gibi duyuşsal belirtiler, serebellar semptomlar, mesane ve bağırsak bozuklukları, kognitif bozukluklar olarak kendini gösterir (Karadayı, 2011).

MS’de sıklıkla rastlanan klasik atak bulguları tablo 4’te gösterilmiştir (Elmalı, 2016).

**Tablo 4.** Sistemlere göre gruplanmış MS bulguları (Elmalı, 2016)

<b>Duysal</b>	Parestezi Uyuşukluk Ağrı Lhermitte bulgusu
<b>Görme</b>	Ağrı ile görme keskinliğinde ve renk algısında azalma
<b>Motor</b>	Güçsüzlük Beceriksizlik Spastisite
<b>Serebellar</b>	Ataksi Tremor dismetri
<b>Beyin Sapı</b>	Diplopi İnternükleer oftalmopleji Trigeminal nevralsi (bilateral olabilir)
<b>Otonom</b>	İnkontinans Sık idrara çıkma Libido kaybı Eretil disfonksiyon
<b>Kognitif/psikiyatrik</b>	Öğrenme güçlüğü Bellek sorunları Mood bozuklukları

MS hastalarının en çok görülen klinik seyrine göre tipleri aşağıdaki gibidir (Lublin ve Reingold, 1996; Tosun 2013; Genç, 2016; Yücel, 2016; Demir, 2017):

**1- RRMS:** Hastalığın en sık görülen formudur. Klinik olarak ataklarla seyrederek. Genellikle hastalığın seyrinde iyileşme gözlemlenir. Ataklar arasındaki nörolojik durum stabil olarak seyrederek (Tosun, 2013; Yücel 2016).

**2- PPMS:** Sinsi seyredir. MS hastalarının %15'i bu grupta değerlendirilir.40 yaşından itibaren görülme olasılığı yüksektir ve ilerleyici bir seyri vardır (Yücel 2016).

**3- SPMS:** RRMS hastalarının yaklaşık %50'si aşağı yukarı 10 yıl sonra bu forma dönüşmektedir. Hastalığın bu formunda nörolojik fonksiyonlar yavaş ve sürekli bir şekilde bozulur (Genç, 2016).

**4- Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS):** Başlangıçtan itibaren MS, sürekli ataklar halinde ilerler (Demir, 2017).

### 2.2.5. MS'de Prognostik Faktörler

MS'de iyi prognozu gösteren semptomlar; başlangıç yaşı erken olması, kadın cinsiyeti, ilk belirtilerin tek MSS lokalizasyonunu etkilemesi, başlangıçtan sonraki ilk 5 yıl az EDSS skoru, başlangıç bulguları olarak duyuşsal belirtiler olması, ilk ve ikinci atak arasında uzun süre, ilk iki yıl az atak geçirmesi olarak sıralanabilir (Demir, 2017). Hastalığın klinik ve demografik prognostik faktörleri Tablo 5'te görölmektedir.

**Tablo 5.** MS'de prognoz üzerine olumlu ve olumsuz faktörler (Yücel, 2016)

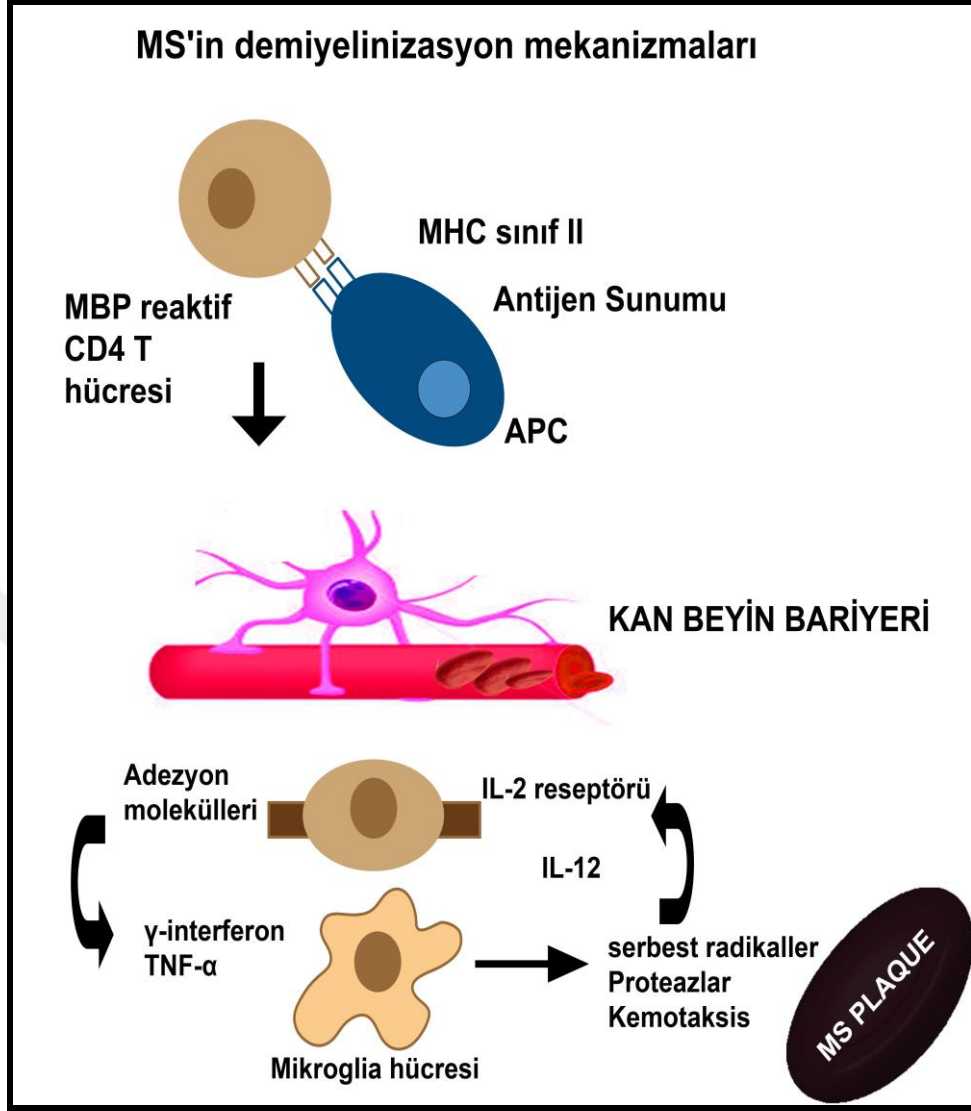
<b>Olumlu Faktörler</b>	<b>Olumsuz Faktörler</b>
Kadın cinsiyet	Erkek cinsiyet
Erken yaşta başlangıç	Geç yaşta başlangıç
Optik nörit, sensoryel monosinaptik başlangıç	Başlangıçta piramidal, serebellar, spinal ve/veya sfinkter disfonksiyonu bulguları
İlk atağın sekelsiz ve çabuk düzelmesi	İlk atağın sekelli ve uzun sürede düzelmesi
EDSS 3 olana kadar geçen sürenin uzun olması	İlk 5 yılda orta derecede özürölülüğe ulaşılması
Ataklarla seyir ve seyrek atak	Progresif seyir
Düşük sosyoekonomik düzey	Yüksek sosyoekonomik düzey

Hastalığın erken dönemde yakalanması MR ile birlikte önem kazanmıştır. Bunun sonucunda iyi seyirli hastalar artmaktadır (Orhan, 2003). MRG bulguları da prognostik öneme işaret eder. Bununla birlikte MR parametreleri özürllükte ilerleme durumu hakkında tahmin etmeyi sağladığı tespit edilmiştir (Yılmaz, 2006).

#### **2.2.6. MS'nin Patofizyolojisi**

MS lezyonlarındaki patolojik bulgular, MS'nin primer otommün bir hastalık olduğu kanısının önüne geçmektedir. Barnett ve Prineas tarafından, MS hastalığı sırasında oluşan lezyonların erken bulgularının oligodendrosit apoptozu ile seyrettiğini öne sürdüler (Barnett ve Prineas, 2004). MS patogenezinde karanlık noktalar hala yerini korusa da, nörobiyolojik sistem ve immün sisteminin etkileşimi ile MS patofizyolojisinin yorumlanması tamir süreçlerinin çözümlenmesi için mümkün olacaktır. MS patogenezinde ortaya çıkan doku zedelenmesi ve nörolojik fonksiyonların zarar görmesine ilişkin nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona bağlı iki farklı patofizyolojik yoldan söz edilebilir (Steinman, 2001).

MS'de doku zedelenmesi, beyaz cevher lezyonlarından sorumlu nöroinflamasyon ve diffüz doku zedelenmesinden sorumlu nörodejenerasyon ile oluşur. Bu bağlamda, MS hastalığında, aksonal ve nöronal bütünlüğün belirteci olan N-asetil aspartik asit (NAA) düşük düzeyde izlenir. Akut inflammatuar fazda, beyaz cevherin inflammatuar demiyelinizasyonu meydana gelirken, kronik fazda beyaz cevher lezyonları ve kortikal demiyelinizasyon gözlemlenir. Bu patolojik durumlar birbirinden bağımsız olarak meydana gelir (Kutzelnigg ve ark., 2005). Bununla birlikte fokal beyaz cevher lezyonlarına, inflamasyonun yanısıra kan-beyin bariyer bozukluğu da eşlik eder (Şekil 4).



**Şekil 4.** MS'nin ortaya çıkardığı demiyelinizasyon mekanizması kan beyin bariyeri yoluyla periferden giren miyelin reaktif T hücreleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Perivasküler T hücreleri proinflammatuar sitokinleri salgılar. Aktiflenen mikroglia hücreleri oksidatif strese ve proteazların salgılanmasına yol açabilir (Luzzio and Dangond, 2017)

### 2.2.7. MS'de Miyelin Kaybının Moleküler Belirteçleri: Tau Proteininin

#### Rolü

MS beyaz madde demiyelinizan bir hastalık olarak görülmesine rağmen, aksonal ve nöronal kayıp MS patofizyolojisindeki önemli kanıtlar arasındadır. Biyolojik belirteçler, kantitatif yöntemlerle gösterilebilen bir hastalığın biyolojik ve patolojik seyri hakkında fikir veren göstergelerdir. MS birden fazla patofizyolojik yolağın rol aldığı kompleks bir hastalık olduğu için klinik prognoz ve tedavi sürecinin

değerlendirilmesinde biyolojik belirteçler yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte BOS'ta yapılan incelemeler MS hastalığının patogenezi hakkında önemli bilgiler verir. Bunlar sitokinleri, kemokinler, apoptotik belirteçler, kan beyin bariyerinin yıkımına işaret eden belirteçler, oksidatif stres ve demiyelinizasyon belirteçleri olarak değerlendirilir. Buna ek olarak, MS hastalığında aksonal hasarın göstergesi olarak apolipoprotein E, aktin, tubulin, N-asetil aspartik asit, amiloid prekürsör protein ve Tau proteini değerlendirilir.

Tau proteini, nöronal hücrelerde yüksek oranda eksprese olan mikrotübül ilişkili protein ailesine ait bir sitoskeletal protein olmasının yanısıra aksonal hasarın önemli bir biyolojik belirteçidir. Tau, nöronal hücrelerde yüksek oranda eksprese olan mikrotübül ilişkili protein ailesine ait bir sitoskeletal proteindir. Akut aksonal hasarı takiben, Tau proteini ekstrasellüler sıvı içerisinde salınır ve böylelikle BOS seviyesinde artışa sebep olur. MS de dahil olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta BOS Tau düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Kalron ve Aloni, 2017; Alizadeh-Ghodsi ve ark., 2018). MS hastalarında BOS Tau proteini düzeyleri, azalmış olarak bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise bu düzey değişmemiş olarak rapor edilmiştir. Bu hastalığın farklı dönemlerinde BOS Tau düzeylerinin değişkenlik gösterebileceğinin bir göstergesidir (Pietroboni ve ark., 2017).

### **2.3. Obezite ve MS ilişkisi**

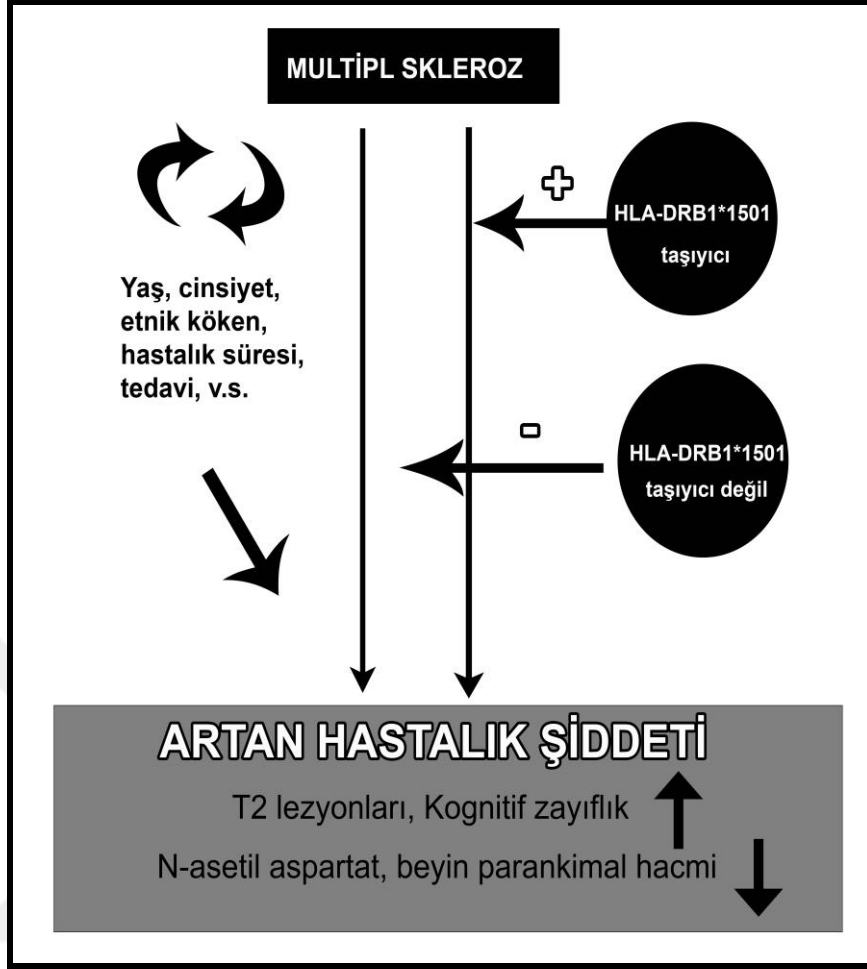
Hedström ve ark. (2012), ergenlikte obezite ve MS arasındaki ilişkiyi inceleyerek MS'e obez ergenlerin daha yüksek oranda yakalanma riski olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar MS hastalarının % 50 ile % 70'lik bir kısmının VKİ'ye göre fazla kilolu olduğuna dikkat çekmiştir (Pilutti ve Motl, 2016).

Hedström ve ark. (2012), göre obez kişiler normal kilodaki kişilerden daha az D vitamini metabolitlerine sahip olduğu ve 25-hidroksi vitamin D'nin düşük olmasının MS riskini artırdığını öne sürmüştür. Benzer şekilde, Hedström ve ark. (2014), VKİ 27 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olan ve insan lökosit antijenleri (HLA)-DRB1\*15:01 allelini taşıyan bireylerin MS hastalığına yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca leptin, interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeyleri çocukluk ve ergenlik çağındaki obezitede MS hastalığının patogenezinde rol alabilecek olası proenflamatuar etkenlerdir (Gianfrancesco ve Barcellos, 2016).

### 2.3.1. MS'nin Etiyolojisinde HLA Genlerinin Rolü

6. kromozomun kısa bölgesinde bulunan HLA geni, MS hastalığında rol oynadığı düşünülen genetik faktördür (Mirza, 2017). Ancak, 30 yıl süresince genetik epidemiyolojik ve moleküler genetik çalışmalarda önemli ilerlemeler sağlanmasına karşın MS'nin etiyojisi, çevrenin ve genlerin arasındaki ilişkiler hala tam olarak anlaşılammıştır (Yılmaz, 2014). Özellikle, MS'e yatkınlık belirteci olarak düşünülen HLA DQW(1), DQB(1), DR(2), DQA (1) genini taşıyan bireylerde MS hastalığının ortaya çıkma olasılığı yüksektir (Orhan, 2003). Bununla birlikte, HLADRB1 geninin MS ile olan bağlantısı daha kuvvetlidir (Mirza, 2017) (Şekil 5). Yeni Zelanda, Kuzey Avrupa'da, Avustralya ve Kuzey Amerika'da HLA-DR2, A3 ve B7 genlerinin MS hastalığı ile bağlantısı saptanırken, Türkiye'de DR2-DR4 ve DQ2-DR14 genlerinin MS ile ilişkileri yüksek düzeyde çıkmıştır (Mirza, 2002).

Kognitif zayıflık MS'de yaygın görülmektedir. HLA-DRB1\*1501 alellerini taşıyanlar diğer alel genleri taşıyanlara kıyasla MR görüntülerinde daha fazla T2 lezyonu göze çarpmaktadır. Bu durum HLA-DRB1\*1501 ile MS şiddeti arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (Okuda ve ark., 2009) (Şekil 5).



Şekil 5. Diyagram, MS ve HLA-DRB1\*1501 geni ve artmış beyin hasarı arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Okuda ve ark., 2009)

#### 2.4. Stereolojiye Giriş

Stereoloji üç boyutlu yapıların, iki boyutlu kesitlerinden yola çıkarak yapının istatistiksel ve geometrik özellikleri hakkında bilgi sahibi olmayı sağlayan bilim dalıdır. Stereolojik yöntemler ile yapının sayı, yüzey alanı, uzunluk ve hacim gibi kantitatif özelliklerinde ulaşmak olasıdır (Canan ve ark., 2002). Günümüzde bu yöntem, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR)'dan elde edilen görüntüler üzerinde de uygulanabilmektedir (Kandemir, 2012). Bu anlamda, gerçeğe en yakın değere ulaşabilmek için yapının her alanına eşit örnekleme şansı verilir. Bu stereolojinin tarafsızlık ilkesini ortaya koymaktadır.

Örneklemenin incelenen ilgili objenin her daim aynı noktasından ölçüm ve inceleme yapılmasıyla örneklemede taraflılık söz konusu olur. Stereolojik yöntemlerle örneklemede sistematik rastgele örnekleme (SRÖ) kuralı esastır. SRÖ'ye göre,



belirlenmiş bir aralık doğrultusunda ilk aralıktan rastgele bir alandan itibaren stereolojik analiz uygulanır. Bu kural, yapının tamamının eşit aralıklarla sayılmasına olanak sağlar (Altunkaynak ve ark., 2012).

#### 2.4.1. MR Görüntüleri Üzerinde Hacim Hesabının Cavalieri Yöntemi

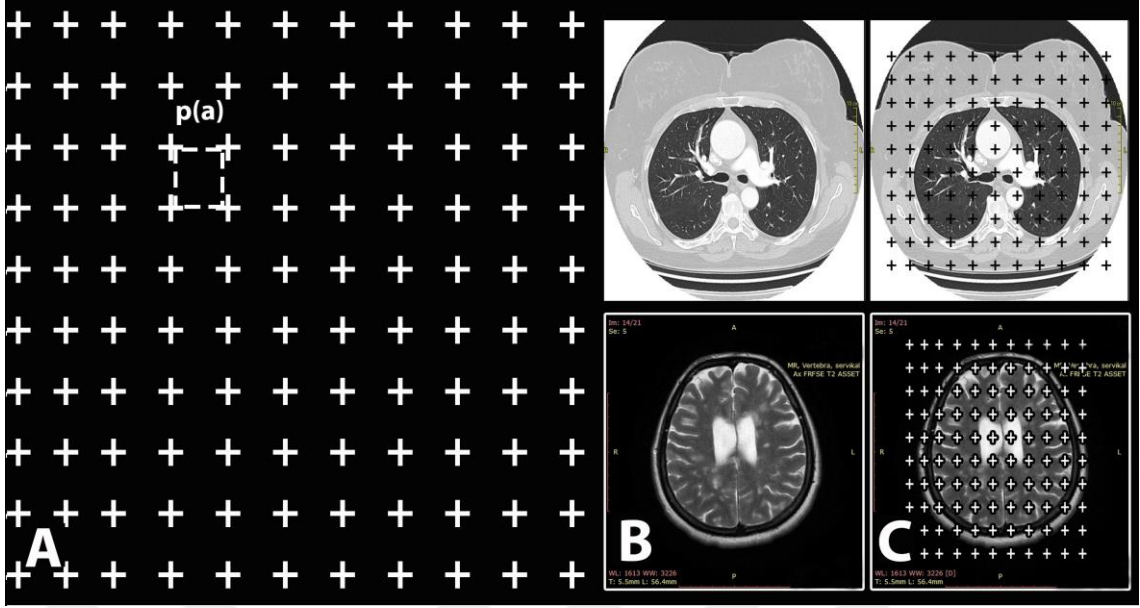
##### Kullanılarak Yapılması

Bir organın ya da organ bileşenlerinin hacminin belirlenmesinde stereolojik yöntemlerden biri olan 17. Yüzyılda İtalyan matematikçi Bonaventura tarafından ortaya konulan Cavalieri Hacim Hesaplama Yöntemi kullanılır (Gundersen, 1987; Canan ve ark., 2002; Çolakoğlu, 2006). Bu yöntem ile BT ve MR görüntüleri üzerinde ilgili organın ve bileşenlerinin hacminin hesaplanması mümkündür (Odacı ve ark., 2005; Çağlar, 2011). Oldukça etkin ve güvenilir olan bu yönteme göre, hacmi (V) hesaplanacak olan yapı eşit aralıklarla eşit kalınlıkta (t) dilimlere ayrılır. Aynı yöne bakan yüzey alanları (a) ölçülerek dilim kalınlığı ile toplam yüzey alanı çarpılır. Şu şekilde formülize edilir (Mayhew ve Gundersen, 1996; Altunkaynak ve ark., 2012):

$$V = t \times (a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + \dots + a_n)$$

Bu yöntemde yüzey alanının ölçümü eşit aralıklarla oluşturulmuş noktalardan (+)'dan oluşan "noktalı alan ölçüm cetveli (NAÖC)" ile sağlanır (Şekil 6). BT ya da MR görüntüsünden elde edilen görüntünün üzerine noktalı alan cetveli konulur ve yüzey alanı üzerine düşen noktalar sayılır. Bu bağlamda her bir noktanın (+) kapladığı alanı (P(a)) bilmek önemlidir. Bu sayım sonucu sonrası elde edilen nokta sayısı küçültme ve büyültme oranı (a/p) göz önünde bulundurularak toplam hacmin bulunabilmesi için aşağıdaki formüle yazılır (Canan ve ark., 2002; Şahin ve ark., 2003; Altunkaynak ve ark., 2012):

$$V = t \times a/p \times (P(a_1) + P(a_2) + \dots + P(a_n)) \text{ cm}^3$$



**Şekil 6.** Noktalı alan ölçüm cetveli (A), akciğer BT görüntüsü ve beyin MR görüntüsü (B ve C) üzerinde noktalı alan cetveli ile hacim hesabı. P(a): bir noktanın kapladığı yüzey alanı (Canan ve ark., 2002)

#### 2.4.2. Hata Katsayısı ve Değişim Katsayısı

Cavalieri prensibinin uygulanmasında, elde edilen kesit sayısının yeterli olup olmadığı hata katsayısı (HK) ile kontrol edilmektedir (Pakkenberg ve ark., 1989). Cavalieri yönteminde, noktalı alan ölçüm cetvelinde, yeterli nokta sayısı ,uygun kesit aralığı, elde edilen yeterli kesit sayısı hata katsayısıyla kontrol edilmektedir (Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006). Alınan ardışık seri kesitlerde toplam değişkenliğin tespit edilebilmesi için hata katsayısının Gundersan ve Jensen tarafından tarif edilen formülü kullanılır (Gundersan ve Jensen, 1987; Gundersen ve ark., 1999). HK'nın 0.05'ten küçük olması yapının gerçek değerine yakın bir sonuca ulaşmada yeterli sayıda kesit kullanıldığının altını çizmektedir (Gundersen ve Jensen, 1987).

Değişim katsayısı (DK) ise gruplar arası değişkenliği ifade etmektedir ve popülasyonun standart sapmasının popülasyonun ortalama değerine bölünmesiyle elde edilir. DK 0.20'nin altında ise uygun denek sayısına ulaşıldığına işaret etmektedir (Altunkaynak ve ark., 2012).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Grupların Oluşturulması

Çalışmanın yapılabilmesi için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 09.02.2017 tarih ve 2017/52 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamızda McDonald kriterlerine (McDonald ve ark., 2001) göre MS tanısı konulan 54 adet hasta VKİ'lere göre sınıflandırılarak VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> arasındaki bireyler normal kilolu MS hastası grubu (n=27), 30.0-39.9 kg/m<sup>2</sup> olan bireyler obez MS hastası (n=27) olarak kabul edildi. Elde edilen demografik bilgiler ışığında, normal kilolu MS hastalarından 17'si kadın, 10'u erkek; obez MS hastalarından ise 22'si kadın 5'i erkek olarak kayıt edilmiştir. MS hastalarına ait elde edilen veriler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'nde Aralık 2013 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında muayene olan MS hastalarının dosya taraması yapılarak toplanmıştır. Ayakta tedavi gören MS hastalarının tıbbi kayıtlarından MR görüntüleri, yaş, VKİ'leri ve EDSS skoru verileri elde edildi. Hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için "*Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)*" skoru kullanıldı. 18 yaş üstü hastalar, aşağıda belirtilen dışlanma ve dâhil edilme kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya dâhil edildi:

##### **Dâhil olma kriterleri:**

1. 18 yaşında ve üzerinde olmak
2. Mc Donalds kriterlerine göre MS tanısı almış olmak

##### **Dışlanma kriterleri:**

1. Gebelik ve laktasyon döneminde olmak
2. Alarm semptomlarının bulunmaması

##### 3.1.2. MRG'lerin Elde Edilmesi

MRG, MS hastalığının tanısının konulmasında ve tedavi sürecinin takibinde en önemli paraklinik müdahaledir (Alper ve ark., 2006). Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2013-2017 yılları arasında çekilen beyin MRG'leri radyoloji veri tabanından alınan görüntülerle retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Philips achieve 1.5 Tesla MRG cihazı (TR: 5049 ms/ TE: 100 ms, T: 5,0 mm)

kullanılmıştır. T2 ağırlıklı görüntüler üzerinde 13-15 kesit elde edildi. Transvers kesitler stereolojik analizler için kullanıldı.

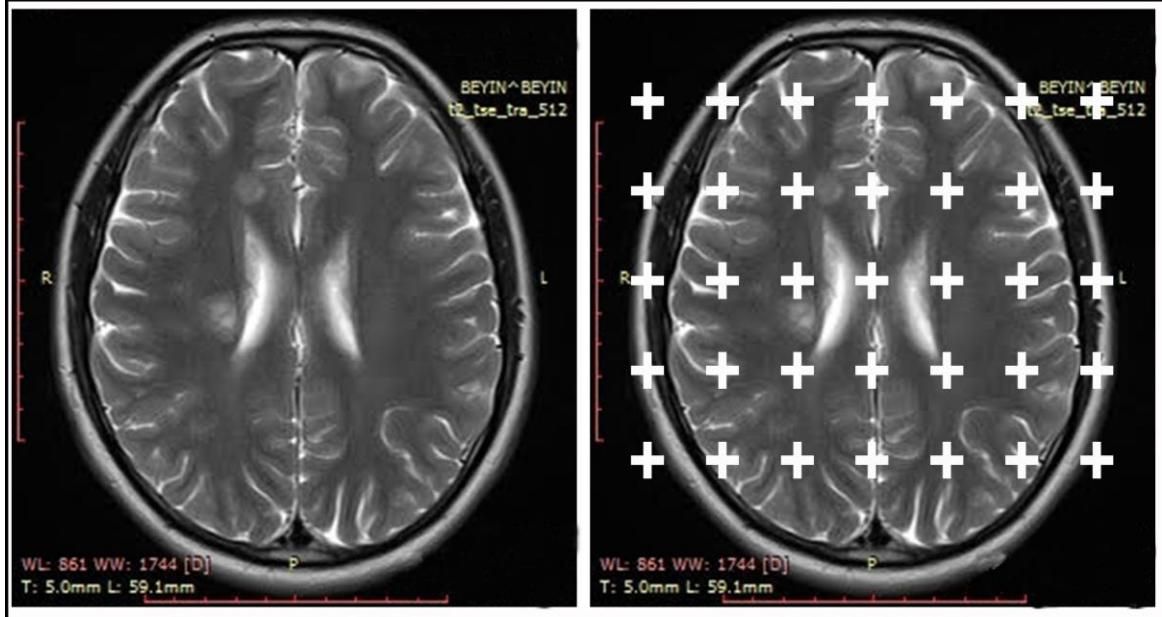
### **3.1.3. EDSS Skorunun Analizi**

EDSS skoruna göre hastaların özürlükleri değerlendirildi. Bu skorlamaya göre yürüyebilen hastalar (EDSS < 4), tek taraflı destekle yürüyebilen hastalar (EDSS 4-6), tekerlekli sandalyeye bağımlı olarak yaşayan hastalar (EDSS 6-8) ve yatağa bağımlı olarak yaşayan hastalar (EDSS >8) olmak üzere gruplandırıldı.

## **3.2. Metot**

### **3.2.1. Stereolojik Analizler**

T2 ağırlıklı MR görüntüleri kullanılarak obez ve normal kilolu MS hastalarında toplam beyin hacmi, gri cevher hacmi, beyaz cevher hacmi ve sklerotik plak hacmi Cavalieri prensibi doğrultusunda noktalı alan cetveli ile hesaplandı (Şekil 7). Her hasta için 13-15 kesit görüntüsü kullanıldı. Tüm stereolojik analizler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Stereolojik analizlerin öncesinde uygun sayıda parametreleri belirlemek için pilot çalışma yapıldı. Stereolojik analizlerin yapılmasında ve noktalı alan cetvelinin ölçüsünün belirlenmesinde HK'nın 0.05'den küçük olması dikkate alındı. Sayımlar esnasında kullandığımız noktalı alan cetvelinde bir noktanın (+)'nin temsil ettiği alan 0.25 cm x0.25 cm olarak hesaplandı.



Şekil 7. Cavalieri yöntemi ile MR görüntüleri üzerinde hacim ölçümünün yapılması

Hacim ölçümleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı:

$$A = \Sigma p \times [p(a)]$$

A, toplam yüzey alanını,  $\Sigma p$ , toplam sayılan nokta sayısını;  $p(a)$  ise noktalı alan ölçüm cetvelindeki tek bir nokta alanını ifade etmektedir.

$$\Sigma V = \Sigma A \times t$$

$$V = t \times a/p \times \Sigma P$$

$\Sigma A$ , toplam kesit alanını;  $t$ , kesit kalınlığını;  $V$ : toplam hacmi;  $a/p$ : nokta sayısı küçültme ve büyütme oranını göstermektedir (Şahin ve ark., 2007).

Toplam beyin hacmi, gri ve beyaz cevher hacmi, plak hacminin saptanabilmesi için ortalama 5mm kesit kalınlığına sahip MR görüntüleri kullanıldı.

### 3.2.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programı (Sürüm 21.0, IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Gruplara ait verilerin normallik ve homojenlik testleri yapıldıktan sonra hastaların demografik özelliklerine ait ölçümler normal dağılım gösterdiğinde, Kolmogorov-Smirnov ve ki-kare testleri kullanılarak hesaplandı. Normal dağılım gösteren stereolojik analizlerden elde edilen verileri karşılaştırmak için parametrik istatistiksel yöntemlerden biri olarak Student t-testi kullanılmıştır. Bununla

birlikte, normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Gruplar arası istatistiksel fark  $P \leq 0,05$  düzeyinde olduğunda anlamlı fark,  $P \leq 0,01$  düzeyinde olduğunda ileri derecede anlamlı fark olarak kabul edildi. Demografik özellikler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak analiz edildi. Anlamlılık seviyesi  $P \leq 0,05$  olarak kullanıldı. Bu bağlamda  $r = 0-0.49$  olduğunda zayıf,  $r = 0.5-0.74$  orta derecede ve  $r = 0.75-1$  kuvvetli derecede korelasyon kabul edildi.



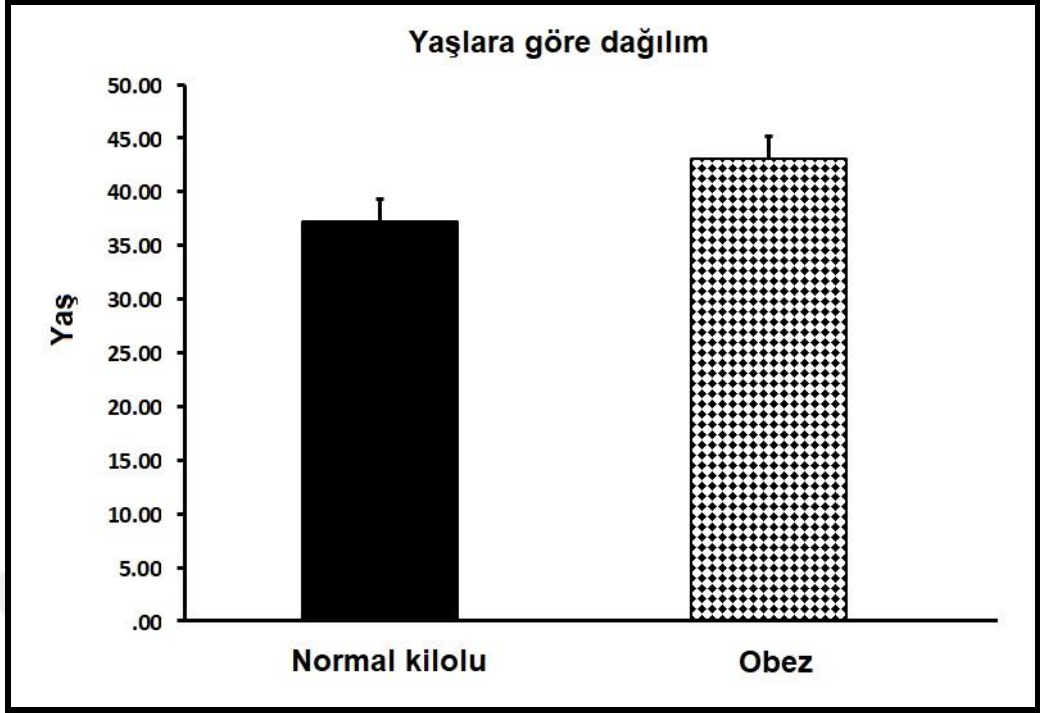
## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

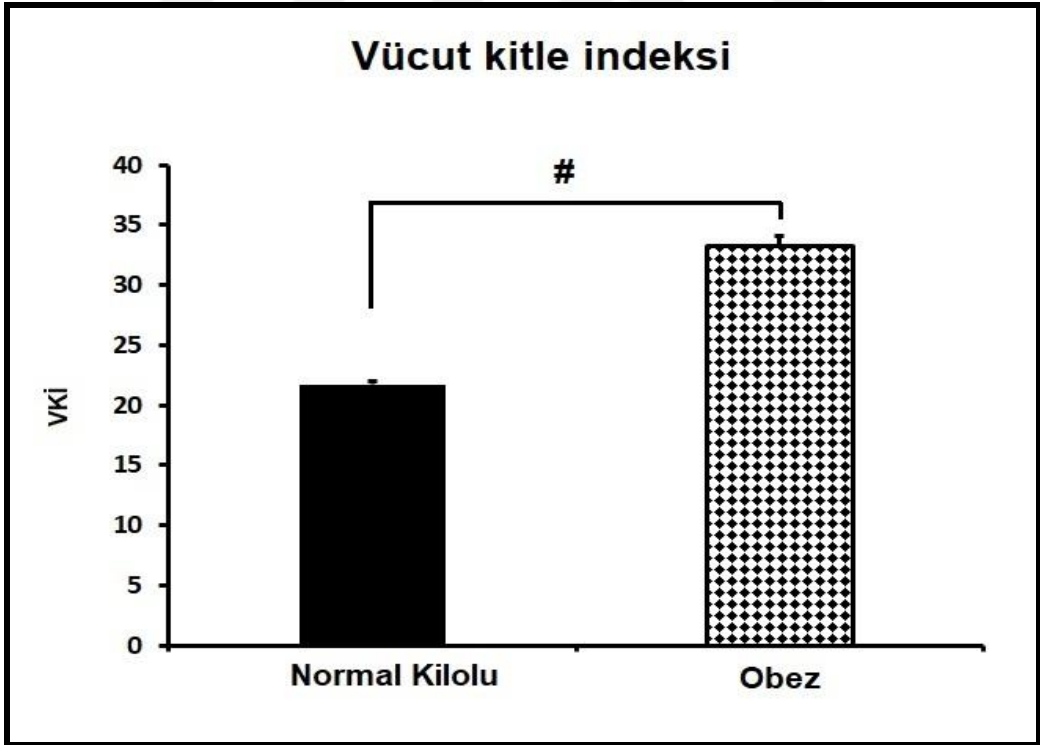
Normal kilolu MS hastalarına ve obez MS hastalarına ait VKİ, EDSS skoru ve yaşı Şekil 8, 9, 10'da ve tablo 6'da verilmiştir. İstatistiksel analizlerden elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi. Gruplar arasında yaş ( $p=0.849$ ) ve VKİ ( $p=0.78$ ) bakımından istatistiksel bir fark bulunmadı. Buna karşın gruplar arasında VKİ bakımından anlamlı fark bulundu. Obez gruba ait VKİ değerleri, normal kilolu gruba ait VKİ verileri göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.039$ ). Ayrıca EDSS skoru obez kadınlarda  $1.57\pm 0.39$  iken, normal kilolu kadınlarda  $1.08\pm 0.33$ ; obez erkeklerde  $1.7\pm 0.75$  iken, normal kilolu erkeklerde  $1.65\pm 0.46$  olarak bulunmuştur. Obez grupta bulunan erkek hastalar ve normal kilolu gruptaki erkek hastalar arasında EDSS skoru açısından herhangi bir fark gözlenmezken ( $p=0.903$ ); obez kadın bireylerde EDSS skoru, normal kilolu kadın bireylere kıyasla istatistiksel açıdan daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.038$ ). EDSS skoru obez kadın ve erkek hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.333$ ). Benzer şekilde, normal kilolu kadın ve erkeklerde EDSS skorları açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark saptanamamıştır ( $p=0.491$ ) (Şekil 11).

**Tablo 6.** Normal kilolu ve obez MS hastalarına ait VKİ, EDSS skoru ve yaş (Ortalama  $\pm$  standart hata)

	Normal kilolu (n= 27)	Obez (n=27)
	Ortalama $\pm$ standart hata	Ortalama $\pm$ standart hata
VKİ	21.7 $\pm$ 0.32	33.3 $\pm$ 0.78
EDSS	1.29 $\pm$ 0.269	1.59 $\pm$ 0.35
Yaş	37.22 $\pm$ 2.05	43.04 $\pm$ 2.15



Şekil 8. Gruplara ait yaş grafiği



Şekil 9. Gruplara ait VKİ grafiği. #:  $p < 0.05$

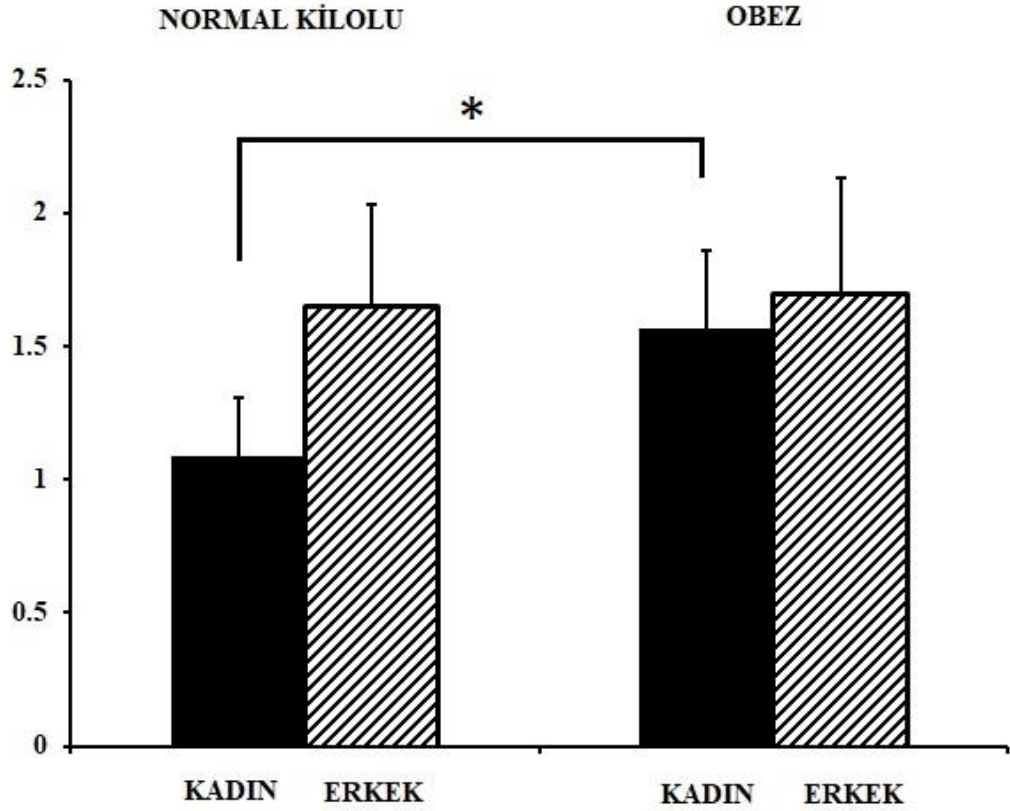


## EDSS ortalama skor dağılıml



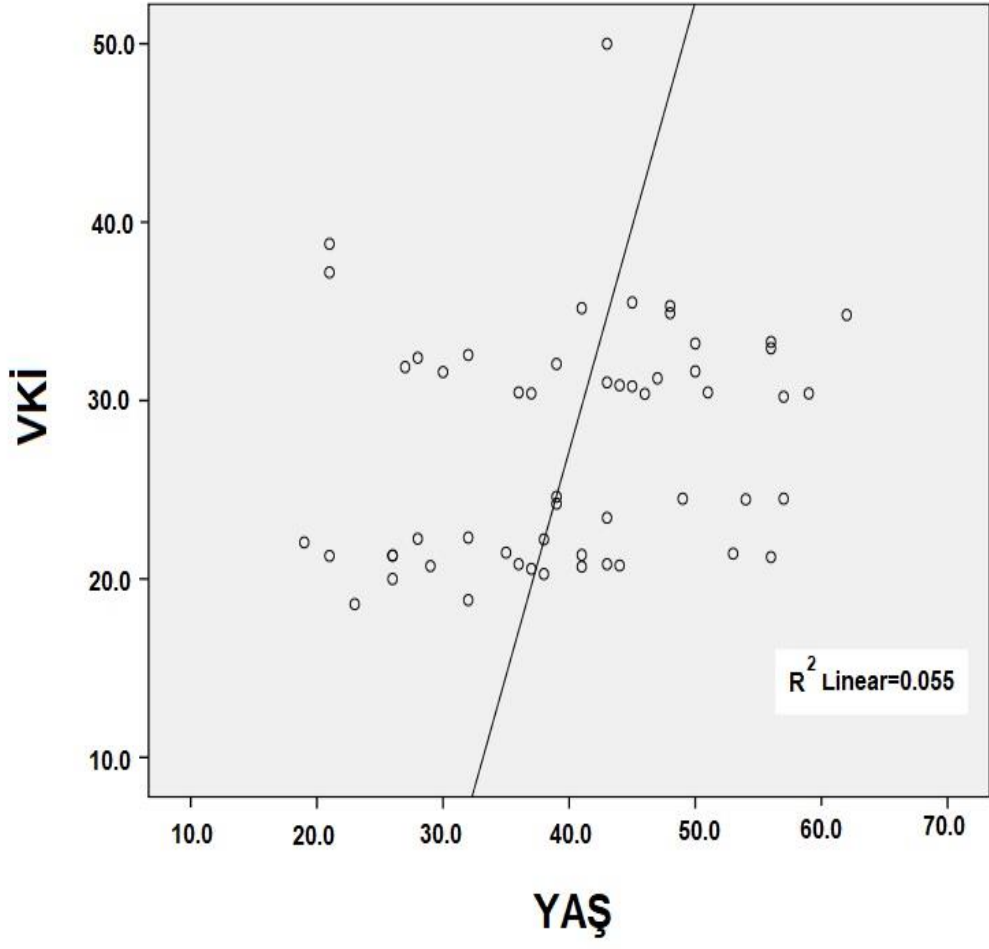
Şekil 10. Gruplara ait EDSS skoru grafiği

## EDSS SKORU

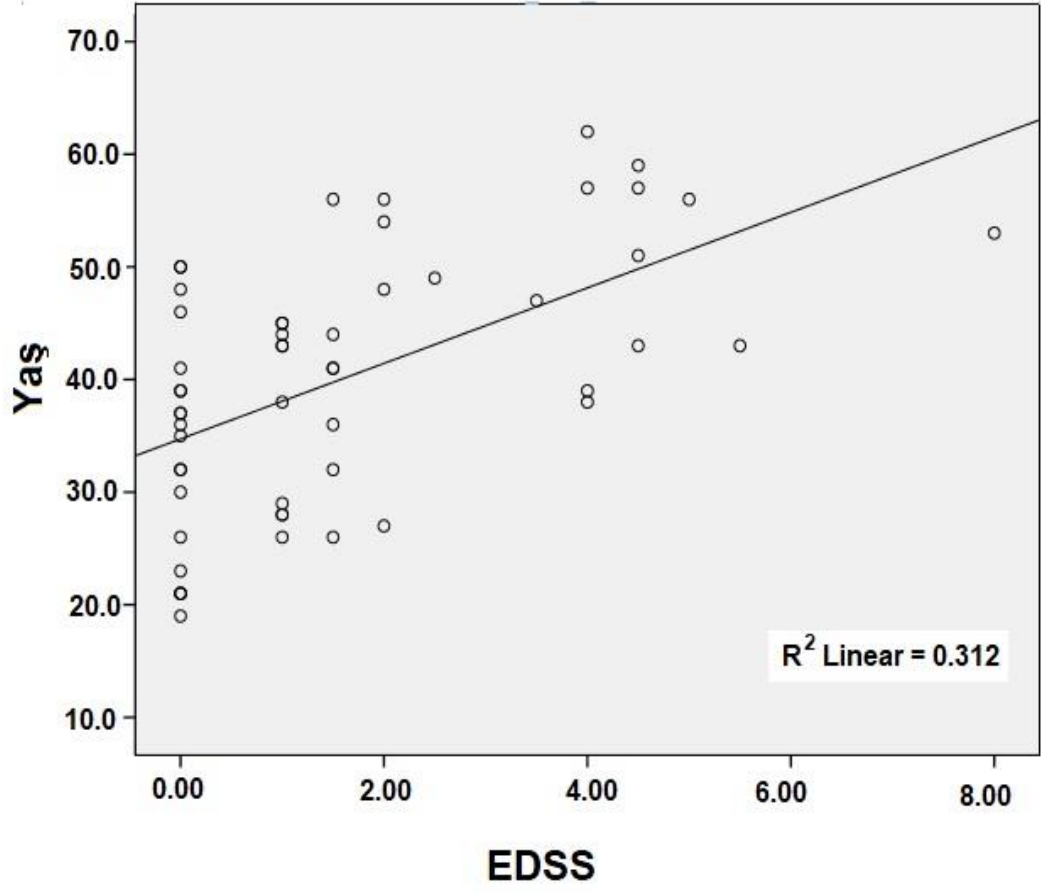


Şekil 11. Erkek ve kadın obez ve normal kilolu bireylere ait EDSS skoru grafiği

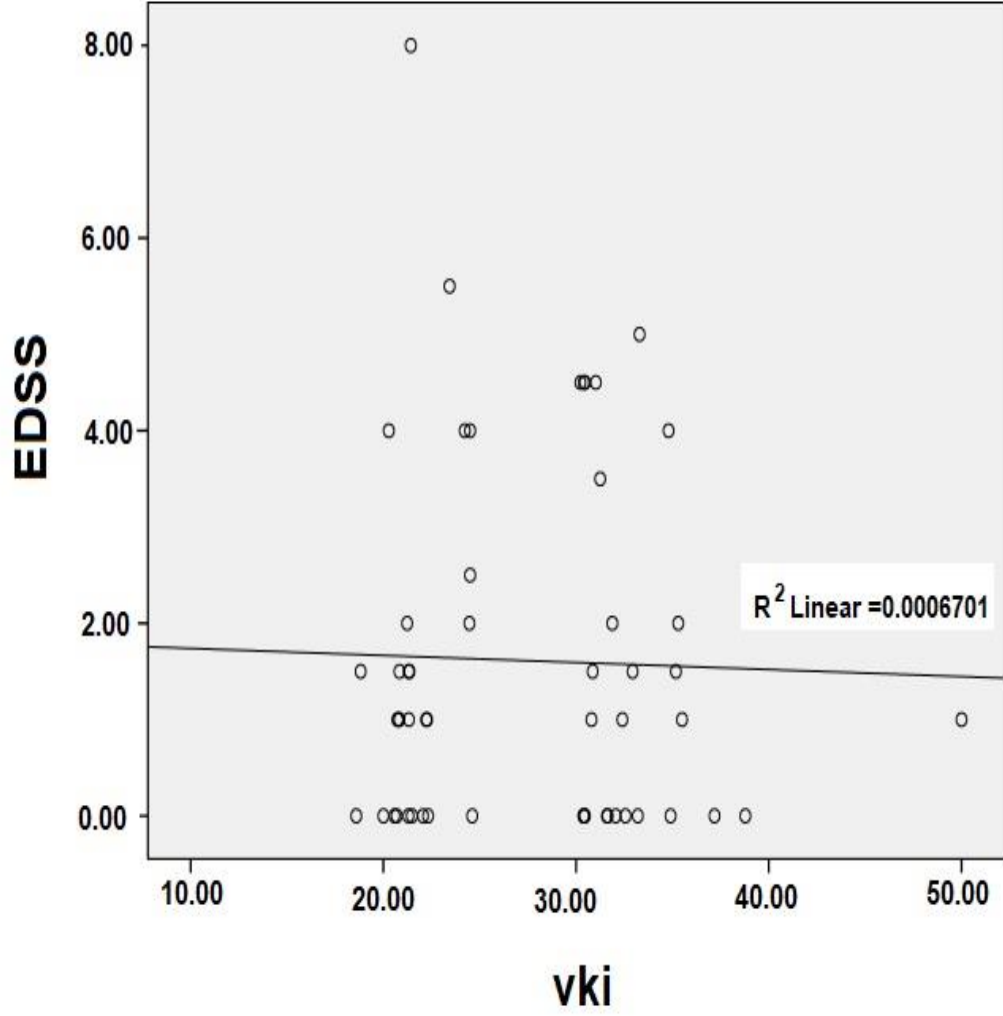
Ayrıca korelasyon eğrileri incelendiğinde yaş ve VKİ, EDSS ve VKİ, EDSS ve yaş arasında zayıf bağlantı tespit edildi (Şekil 12, 13, 14).



Şekil 12. VKİ ve yaş arasındaki korelasyon eğrisi



Şekil 13. EDSS skoru ve yaş arasındaki korelasyon eğrisi



Şekil 14. EDSS skoru ve VKİ arasındaki korelasyon eğrisi

#### 4.2. Stereolojik Analiz Bulguları

Normal kilolu MS hastalarına ve obez MS hastalarına ait gri ve beyaz cevher hacmi, toplam beyin hacmi ve plak hacmi değerleri Şekil 15, 16, 17 ve 18’de ve tablo 7’de verilmiştir. Stereolojik analizlerden elde edilen gruplara ait hacimsel veriler ortalama± standart hata olarak verildi.

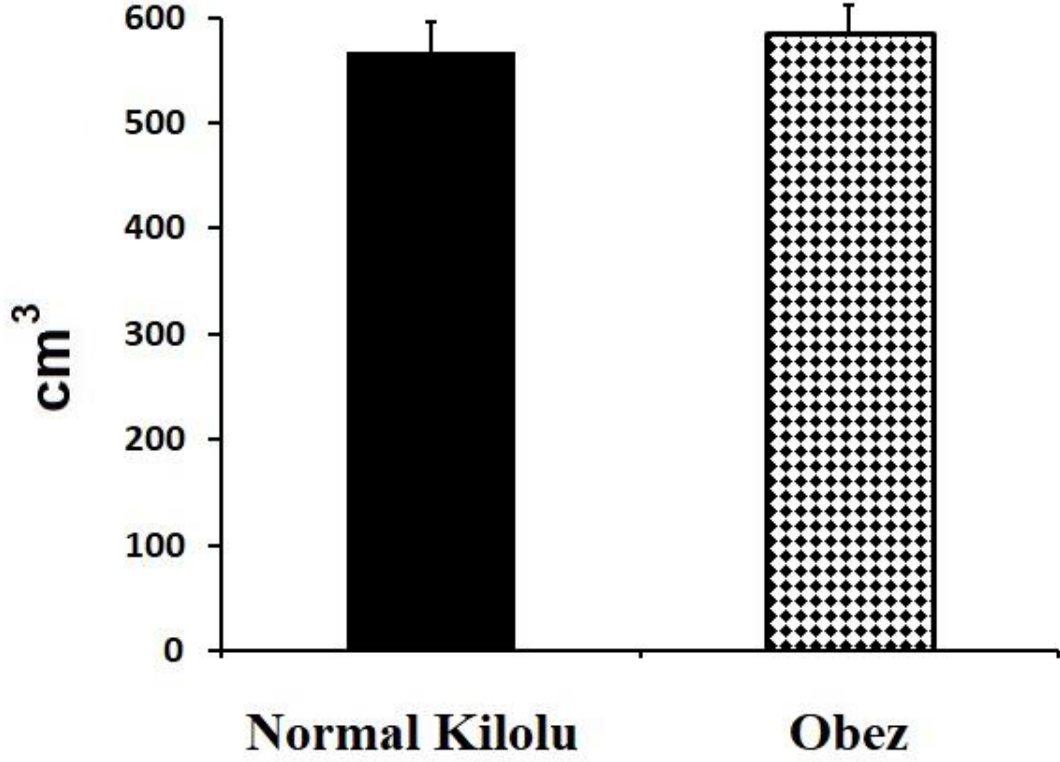
**Tablo 7.** Gruplara ait gri cevher, beyaz cevher, plak hacmi ve toplam beyin hacmi

	Normal kilolu (n=27)				Obez (n=27)			
	Beyaz Cevher hacmi (cm <sup>3</sup> )	Gri Cevher hacmi (cm <sup>3</sup> )	Toplam Beyin Hacmi (cm <sup>3</sup> )	Plak Hacmi (cm <sup>3</sup> )	Beyaz Cevher hacmi (cm <sup>3</sup> )	Gri Cevher hacmi (cm <sup>3</sup> )	Toplam Beyin Hacmi (cm <sup>3</sup> )	Plak Hacmi (cm <sup>3</sup> )
<b>Ortalama</b>	374.12	567.66	1437.29	18.5	361.58	585.04	1458.59	29.88
<b>Ortalama Standart Hata</b>	16.76	28.52	36.32	2.29	14.84	24.03	42.11	4.75
<b>Minimum değer</b>	170.63	401.25	874.38	4.375	227.5	400.95	1155	6.88
<b>Maksimum değer</b>	606.88	805.63	1693.13	46.875	553.75	772.5	1766.88	99.38

#### 4.2.1. Gruplara Ait Gri Cevher Hacmi

Gruplara ait gri cevher hacimleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde normal kilolu grup ve obez grup arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark bulunamadı ( $p=0.403$ ) (Şekil 15 ve 19).

## Toplam gri cevher hacmi

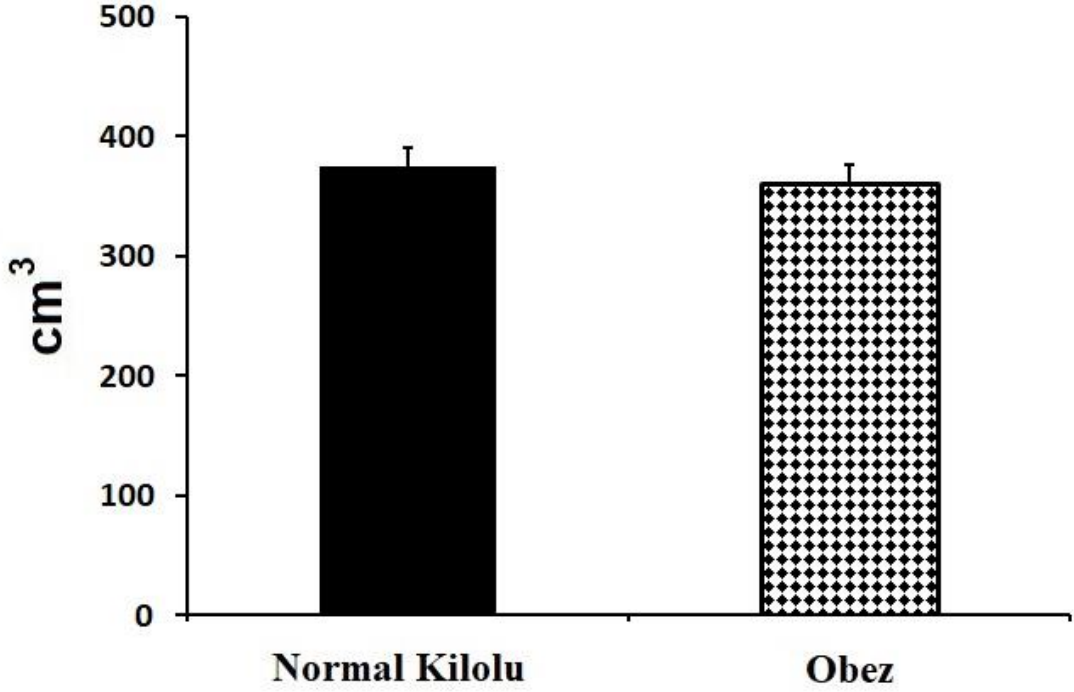


Şekil 15. Normal kilolu ve obez gruba ait toplam gri cevher hacimleri

### 4.2.2. Gruplara Ait Beyaz Cevher Hacmi

Gruplara ait beyaz cevher hacimleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde normal kilolu grup ve obez grup arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark bulunamadı ( $p=0.601$ ) (Şekil 16 ve 19).

## Toplam beyaz cevher hacmi



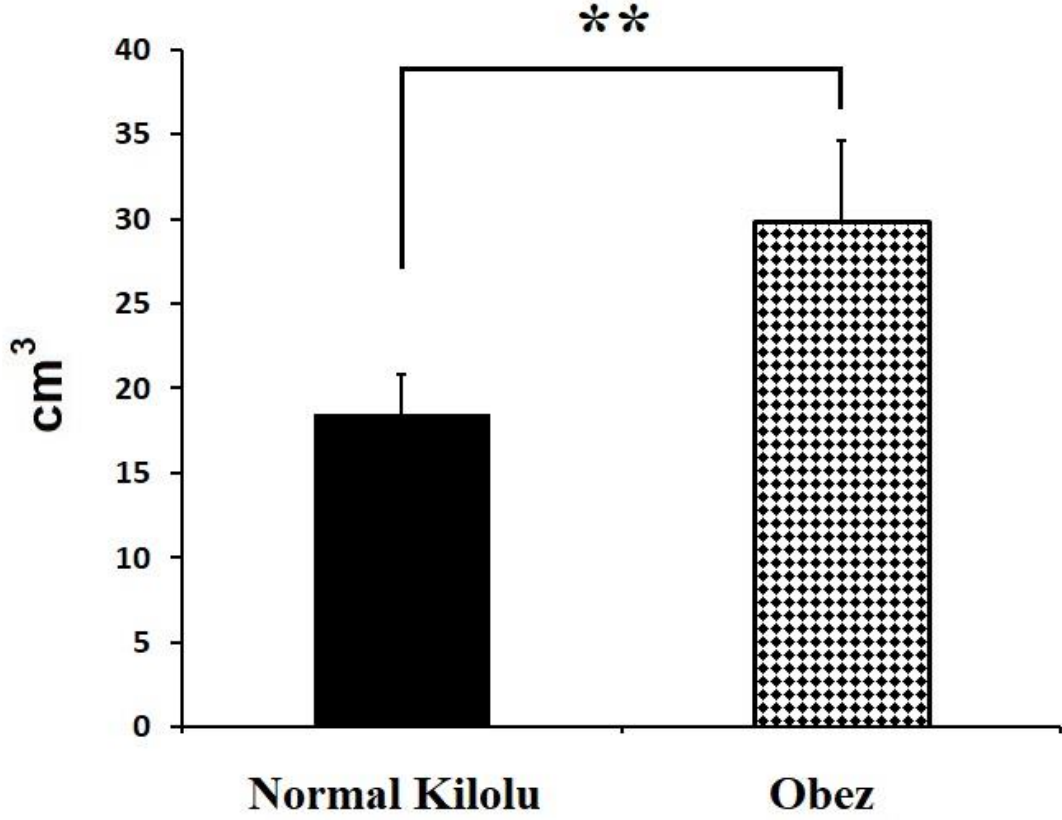
Şekil 16. Normal kilolu ve obez gruba ait toplam beyaz cevher hacimleri

### 4.2.3. Gruplara Ait Plak Hacmi

Gruplara ait plak hacimleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde obez gruba ait plak hacmi normal kilolu gruba kıyasla istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı derecede artış gösterdi ( $p=0.005$ ) (Şekil 17 ve 19).



## Toplam plak hacmi

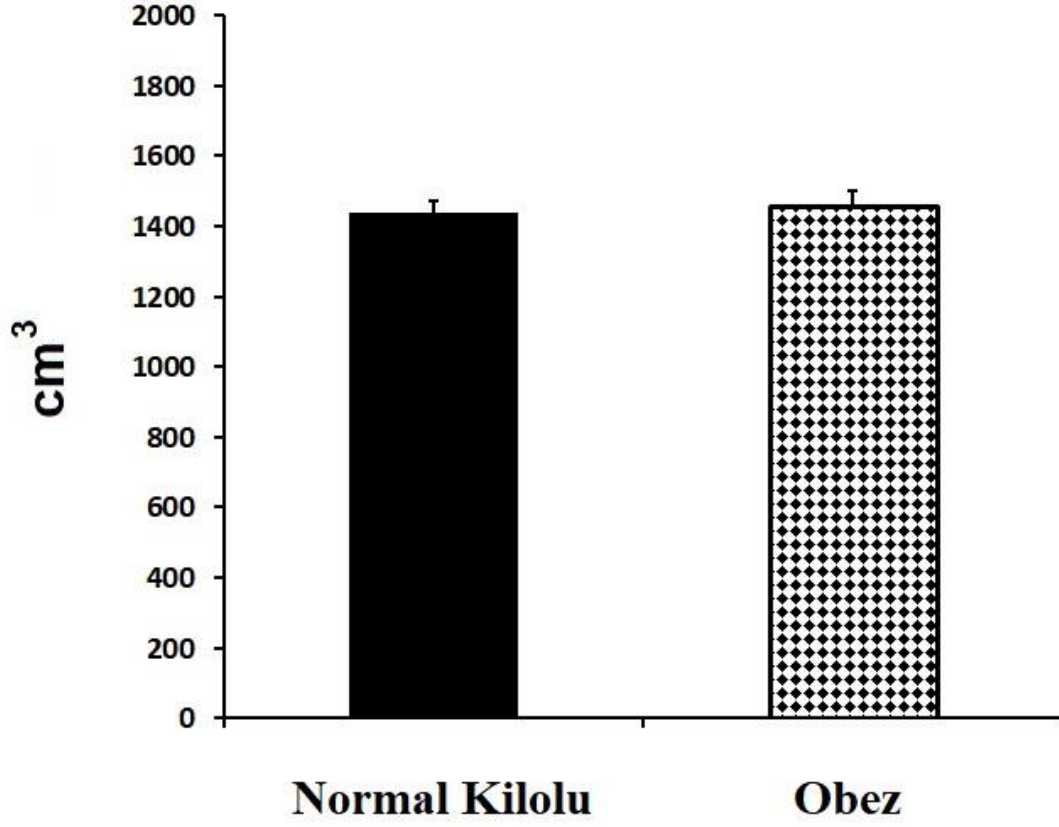


Şekil 17. Normal kilolu ve obez gruba ait toplam plak hacimleri.\*\*:  $p \leq 0.01$

### 4.2.4. Gruplara Ait Toplam Beyin Hacmi

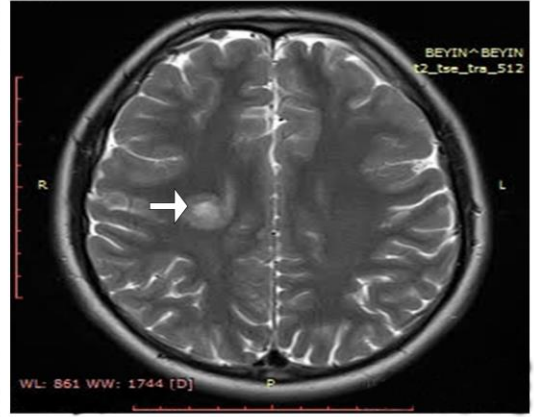
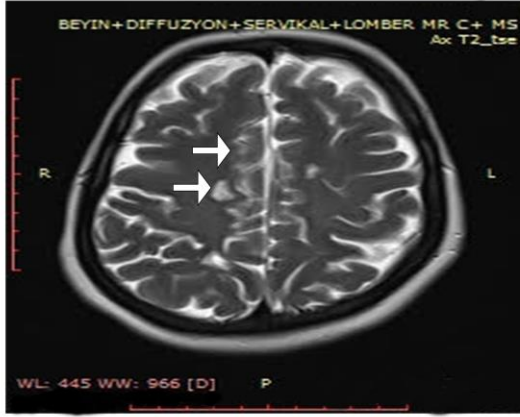
Gruplara ait toplam beyin hacmi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde normal kilolu grup ve obez grup arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark bulunamadı ( $p=0.804$ ) (Şekil 18 ve 19).

## Toplam beyin hacmi

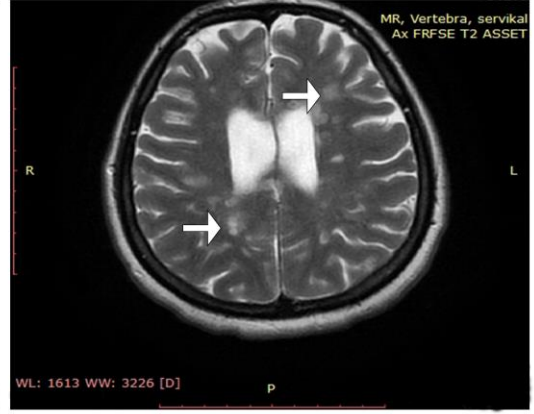
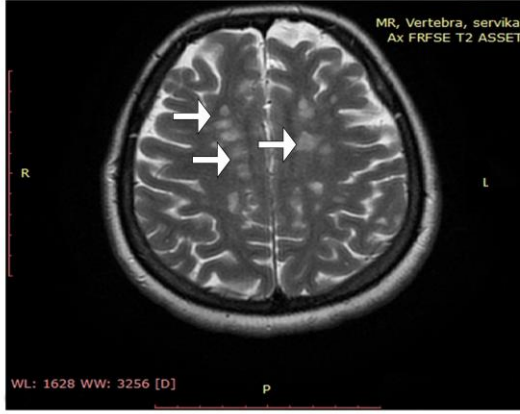


Şekil 18. Normal kilolu ve obez gruba ait toplam beyin hacimleri

**NORMAL KİLOLU**



**OBEZ**



Şekil 19. Normal kilolu ve obez gruba ait beyin MR görüntüleri. Beyaz ok plakları işaret etmektedir.

## 5. TARTIŞMA

MS aksonları ve miyelin kılıflarını etkileyerek demiyelinizasyonunla ilerleyen MSS'nin en sık rastlanan hastalıklarından biridir. Hastalık sürecinde, demiyelinizasyon, önce impuls iletimi yavaşlatır, sonrasında iletim bloğuna sebep olur. Bu süreçte demiyelinizasyonun oluşum bölgesine göre nörolojik bozukluklar ortaya çıkar. Bu sebeple MS, MSS'de farklı klinik belirtiler verir (Çelik, 2008).

Obezite, vücudun aşırı yağlanması olarak tanımlanır. Obeziteyi değerlendirmede DSÖ tarafından VKİ adı verilen bir indeks kullanılır. Bu indeks obezitenin değerlendirilmesi için pratikte sıklıkla kullanılır. VKİ değerlendirmesi yapılırken kilo ve boy ölçümü yapılır. Kilonun, boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013). Fazla enerji alımı, yetersiz enerji tüketimi obezite nedeni olarak bilinir ve çeşitli hastalık riskine yol açabilir (Şanlıer, 2005).

Dünya genelinde, son 50 yıldır obezite prevalansında ciddi bir artış saptanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde obez popülasyon ( $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) yetişkin popülasyonda %30'un üzerinde seyretmektedir. Bu halk sağlığı açısından ciddi bir tehlike oluşturmaktadır (Gregor ve Hotamisligil, 2011).

MRG'nin yumuşak doku ve kontrast çözünürlüğü vardır. Bu özelliğinden dolayı beynin gri ve beyaz cevher sinyallerinin birbirinden ayrılması MRG ile sağlanır. Bu sayede beyaz cevher lezyonları belirlenebilir. MS'de beyaz cevher içerisinde bulunan plaklar MS'nin teşhisinde önemli katkılar sağlamıştır ve bu plaklar T2 ağırlıklı görüntülerle kolaylıkla incelenebilmektedir (Oyar, 2008).

MS plaklarının, kan beyin bariyerinde immün hücrelerin birikimiyle oluştuğu düşünülmektedir. Erken evrede, MS plaklarının parenkim içinde, oligodendrositlerin apoptozu sonrası oluşan miyelin kılıf parçacıklarının temizlenmesinde rol alan doğal öldürücü hücrelerin dokuya invazyonu ile meydana gelir. Kronik evrede ise kan beyin bariyerinin immün hücrelere karşı geçirgenliği zayıflamış durumdadır. Bu bağlamda, reaktif astrositler bu görevi yerine getirmekte olup beyinde reaktif gliosis görülmektedir. Reaktif gliosis sonrası kronik MS plaklarının perivasküler alanda yoğunlaştığı görülmektedir (Vural ve ark., 2016). Gliosisin genetik olarak bloklandığı deney hayvanlarıyla yapılan ensefalopatik modellerde hastalığın ağır seyrettiği göze çarpmıştır (Voskuhl ve ark., 2009).

Biz çalışmamızda 2010 McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış toplam 54 hastayı DSÖ'nün kriterlerini göz önüne alarak VKİ'lerine göre obezite ( $30.0-39.9 \text{ kg/m}^2$ ) ve normal kilolu ( $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ ) olarak belirledik. Bu birey gruplarına göre çalışmamızda T2 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinden toplam beyin hacmi, gri ve beyaz cevher hacmi, sklerotik plak hacimleri stereolojik analiz yöntemlerinden Cavalieri prensibi kullanılarak hesaplanmıştır. MRG tekniği kullanımı sonucu elde edilen obez ve normal kilolu MS hastalarının MR'ları, stereolojik inceleme ile karşılaştırılmıştır. Stereolojik yöntemlerden biri olan Cavalieri prensibine dayanan bir nokta sayım tekniği çalışmamızda kullanılmıştır.

Beyin hacimleri, MR görüntüleri üzerinden NAÖC ile hesaplanabilir. Yapılan araştırmalarda nokta sayım tekniklerinin güvenilir ve etkin sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Canan ve ark., 2002; Odacı ve ark., 2005). Bu yöntem ile beyin ilgili bölümlerine ait gri cevher, beyaz cevher ve plak hacimlerini hesaplanabilir. Stereoloji alan, hacim, uzunluk, partikül sayısı gibi birçok kantitatif verinin elde edilmesi için kullanılabilen önemli bir metoddur.

Literatürde MRG görüntüleri üzerinde NAÖC kullanılarak nokta sayımı yapılarak hacim hesaplamasının yapıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır (Şahin ve ark., 2003; Jelsing ve ark., 2005). Bununla birlikte yine bir çok araştırmacı çeşitli yöntemlerle beyin ve beyin çeşitli kısımlarının hacim değerlerini hesaplayarak göstermişlerdir (Allen ve ark., 2003; Alper ve ark., 2006; Kulak ve Sobaniec, 2007).

Bu bilgiler ışığında, yaptığımız çalışmada, özellikle MRG'leri üzerinde stereolojik teknikleri kullanarak kantitatif verilere ulaşarak obez ve normal kilolu MS hastalarını plak hacmi, gri ve beyaz cevher hacmi, toplam beyin hacmi ve demografik özellikleri doğrultusunda karşılaştırdık. Elde ettiğimiz hacimsel büyüklükler, normal kilolu ve obez MS hastalarının toplam beyin hacmi, gri ve beyaz cevher hacmi arasında istatistiksel açıdan anlamlı niceliksel bir fark bulmamıza karşın beyinde oluşan plak hacminin özellikle obez MS hastalarında arttığı göze çarptı. Bu anlamda, verilerimiz literatürle uyumlu görülmekteydi. Literatür taraması esnasında özellikle epidemiyolojik çalışmaların çokluğu dikkat çekiciydi.

Terzi ve arkadaşları MS hastalarındaki plak hacmini stereolojik yöntemlerle incelemiş ve klinik ve demografik bulgulara olan ilişkisini araştırmışlardır. Ortalama plak hacmini kadınlarda  $16.81 \pm 2.2 \text{ cm}^3$  olarak bulurken, erkeklerde  $35.18 \pm 6.6 \text{ cm}^3$

olarak kaydetmişlerdir. Ayrıca tüm beyindeki toplam plak hacmini  $20.85 \pm 3.2 \text{ cm}^3$  olarak bulmuşlardır. Yaptıkları analizde beyindeki ortalama plak hacmi ve hasta yaşı arasında bir bağlantı tespit etmemişlerdir. Aynı şekilde plak hacmi ve EDSS skoru arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farka rastlamamışlardır. Buldukları sonuçlar, MS'de oluşan plak hacminin nöral doku miktarından bağımsız olduğu hipotezini destekler niteliktedir. EDSS skoru ve plak hacmi arasında anlamlı bağlantı bulunamaması, hastalarda zamanla gelişen hareket kısıtlılığının plak hacminden çok plak lokalizasyonu ile ilgili olduğu bilgisini destekler (Terzi ve ark., 2011).

Kanada gibi bazı ülkelerde MS hastalığı oranları obezitenin yaygınlaşması ile birlikte artış göstermiştir. Obezitenin özellikle çocuklar arasında yaygınlaşması, çocukların MS hastalığına yakalanma riskini arttırmıştır. 1981 ile 1996 yılları arasında kaydedilen verilere göre yaygın obezite oranı erkek çocuklarında %13'ten %43'e yükselmiştir. Bu orandan kız çocuklarında ise %15'ten %36'ya çıktığı kaydedilmiştir ve MS hastalığının obeziteye paralel olarak arttığı görülmüştür. Bu anlamda Kanada'da artan MS hastalığının obeziteyle eş zamanlı yaygınlaşması MS patofizyolojisinde obezitenin rol aldığını düşündürülebilir (Hedström ve ark., 2012). İsveç'te yapılan toplum tabanlı bir çalışmada farklı VKİ sahip hastalar MS hastalığı riski bakımından karşılaştırılmıştır. MS hastası olan 20 yaşındaki kadın MS hastalarında kontrol grubuna göre ağırlıkları % 3,3 oranında fazla, erkek MS hastalarında ise kontrol grubuna göre ise bu farkın % 2,6 olduğu bulunmuştur. 20 yaşındaki hastalarda, VKİ'si  $27 \text{ kg/m}^2$ 'yi aşanların VKİ'si  $18,5-21 \text{ kg/m}^2$  olan normal kilolu bireylere göre MS hastalığına yakalanma riski artmıştır. Tartışmalı olarak, obezite salgınının MS hastalığı artışı üzerine olan rolü bazı ülkelerdeki klinik ve epidemiyolojik araştırmalar tarafından kanıtlanabilir (Hedström ve ark., 2012). Bu çalışmalara benzer şekilde, Hedström ve ark. (2016), çocukluk ve ergenlik çağında obezitenin önlenmesinin MS riskini azaltmaya katkıda bulunabileceğini belirtmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar çocukluk ve ergenlik çağındaki obezitenin MS riski ile ilişkisi üzerine değerlendirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar 2004 ve 2010 yılları arasında hastaların yaşa ve cinsiyete özgü VKİ esas alarak çocukluk çağı obezitesinin pediatrik Multipl skleroz (MS) veya klinik izole sendrom (KİS) hastalığının gelişiminde risk faktörü olup olmadığını tespit etmeye yönelik çalışma yapmışlardır. VKİ'leri normal kilolu, orta derecede kilolu, aşırı kilolu ve fazla kilolu olarak sınıflandırmışlardır. Çalışmanın

sonucunda kızlarda artan obezitenin erkeklerdekine kıyasla MS ve KİS hastalığı için daha yüksek oranda risk taşıdığını ortaya koymuşlardır. Bu bağlamda, normal kilolularla kıyaslandığında, risk oranı fazla kilolularda 1.58, orta dereceli kilolularda 1.78, aşırı obezlerde ise 3.76 bulunmuştur. Bulgular obezitenin ergen kız çocuklarında MS ve KİS hastalığının oranının artmasına neden olduğunu ortaya koymuştur (Langer-Gould ve ark., 2013).

Gianfrancesco ve ark. (2014), yaptıkları bir çalışmada, genetik ve çevresel risk faktörlerini açıklarken, obezite ve MS arasındaki bağlantıya vurgu yapmışlardır. Yapılan bu çalışmada 10 ile 20 yaş arasındaki kız çocukları ve ergen kadınlarda fazla kilolu olma durumunun MS riskini ortaya çıkardığını rapor etmişlerdir. Özellikle, 20'li yaşlarda VKİ, MS ile doğrusal bir bağlantı göstermiş olup bu bağlantı  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan kadınlarda MS hastalığı riskinin yükseldiğine ilişkin bulgulanmıştır. Erkeklerde 20'li yaşlarda VKİ ve MS arasında bir ilişkiye rastlanmadığı belirtilmiştir (Gianfrancesco ve ark., 2014). Çalışmamıza dâhil olan hasta gruplarından obez ve normal kilolularda kadınların sayısı erkeklere oranla oldukça yüksektir. Normal kilolu grubunda %60.71'i kadın iken, bu oran obez grupta %81.48'e olarak kaydedilmiştir. Normal kilolu ve obez grupları arasındaki plak hacmi farkında kadın hasta katılımcıların yüzde oranlarının etkisi de, verilen güncel literatür ışığında, olasıdır. Benzer şekilde Munger ve ark. (2009),'ın yaptığı çalışmada,  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan ergenlerde MS hastalığının yüksek oranda görüldüğüne işaret edilmiştir. Obezitenin MS ile olan ilişkisinin patofizyolojik mekanizmaları henüz aydınlatılmamış olsa da, ergenlerde obezitenin önlenmesiyle MS riskinin azalabileceği bu çalışma ile de ortaya konulmuştur (Munger ve ark., 2009).

Literatürde yapılan bir çalışmada Kolombiya'nın başkenti Bogota'daki bir grup hastada HLA-DRB1 alelleri ile MS arasındaki ilişki araştırılmak amaçlanmıştır. 100 MS hastası ve 200 sağlıklı kişi analiz kapsamına alınmıştır. İnceleme sonunda HLA-DRB1\*15 aleline sahip olanlarda MS görülme oranı %31 iken, HLA-DRB1\*14 alelini taşıyanlarda %5 oranında mevcut olduğu görülmüştür. Bu çalışma, HLA-DRB1\*15 alelinin MS'e duyarlılık sağladığının ve HLA-DRB1\*14 alelinin MS'e direnç gösterdiğini açıklamıştır (Toro ve ark., 2016).

Yine yapılan bir çalışmada araştırmacılar MS hastalığı geliştirme tehlikesi ile ilişkili olarak HLA genotipi ile VKİ arasındaki potansiyel etkileşimleri araştırmayı

hedeflemişlerdir. Araştırmalarında biri insidans vakalar (1,510 vaka, 2,017 kontrol) ve diğeri prevalans vakalar (937 vaka, 609 kontrol) olmak üzere iki vaka-kontrol çalışması kullanmışlar. Her iki grupta da HLA-A\*02 durumuna bakılmaksızın HLA-DRB1\*15 ile obezite arasında anlamlı bir etkileşim olduğunu gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde DRB1\*15 durumuna bakılmaksızın A\*02 ile obezite arasında anlamlı bir etkileşim olduğunu kaydetmişlerdir. Bunun sonucunda MS riski ile bağlantılı olarak VKİ durumu ile HLA genotipi arasında dikkat çekici etkileşimler söz konusu olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar çalışma sonucunda, ergenlik çağı obezitesinin önlenmesinin, hastalığa karşı genetik duyarlılığa sahip kişilerde MS geliştirme riskini azalttığı düşüncesine varmışlardır (Hedström ve ark., 2014).

Hastalık sonucu nörolojik bozukluk oluşur. Bu durumu incelemek amacıyla Kurtzke Özürlülük Durum Ölçeği (DSS) veya EDSS yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. EDSS 0'dan (normal) 10'a (MS'ye bağlı ölüm) kadar olan puanlar ile hareket etme yeteneğinin ölçümünde kullanılmaktadır (Kurtzke, 1983; Karadayı, 2011). MS'de prognozun değerlendirilmesi ve takibinde EDSS skoru kullanılmaktadır (Demir, 2017).

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar MS hastalarının yaşam kalitesinin fiziksel özürlülük ile ilişkisini incelemişler. Çalışmada hastaların özürlülük durumu EDSS skoru ile belirlenmiş olup artan fiziksel özürlülük skorunun ve uzun hastalık süresinin, yaşam kalitesinin fiziksel sağlık bölümünü olumsuz yönde etkilediği sonucuna varmışlardır (Haliloğlu ve ark., 2009).

Yapılan bir araştırmaya göre ortalama EDSS tanıda  $1,69 \pm 0,91$ , hastalığın 5.yılında  $1,84 \pm 0,98$ , 10. yılında  $2,13 \pm 1,15$  olarak bulunmuştur (Uludağ ve ark., 2015). Yine 1997-2007 yılları arasında yapılan başka bir çalışmaya göre ortalama EDSS skoru 3,33, erkeklerde ortalama EDSS skoru 3,43, kadınlarda ortalama EDSS skoru 3,35 olarak tespit edilmiştir (Bulut ve ark., 2011). Bufill ve ark. (1995), yaptıkları çalışmada kadınlarda ortalama EDSS skorunu 3.5, erkeklerde 4.5 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda EDSS skorları 0-6 arasında değişmekte olup ortalaması obez kadınlarda  $1.57 \pm 0.39$  iken, normal kilolu kadınlarda  $1.08 \pm 0.33$ ; obez erkeklerde  $1.7 \pm 0.75$  iken, normal kilolu erkeklerde  $1.65 \pm 0.46$  olarak bulunmuştur. Kadın ve erkek hastalar EDSS skoru açısından değerlendirildiğinde obez bireylerde ve normal kilolu bireyler arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark göze çarpmamıştır ( $p=0.491$ ,  $p=0.333$ ). Ancak, obez kadın bireylerin EDSS skoru, normal kilolu kadın bireylere kıyasla istatistiksel



açından daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.038$ ). Bununla birlikte obez erkek bireyler ile normal kilolu erkek bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p=0.903$ ).

MS hastalığı ve obezite ilişkilendirilmesine dair epidemiyolojik ve klinik çalışmalar obezitenin MS üzerindeki rolünün, özellikle ergenlik döneminde, büyük olduğu görüşünde birleşse de altta yatan mekanizmalar tam anlamıyla açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, obezite ile ilişkili kronik enflamasyonun birçok metabolik hastalık, otoimmün hastalık ve kanserde rolü olduğu ortaya konulmuştur. Güncel literatürde, MS gibi otoimmün hastalık grubuna dâhil olan hastalıkların patogenezinde Th17'nin rolünden söz edilmektedir. Obez bireylerde intraselüler metabolizmadaki değişiklikler, yağ asiti metabolizması da dâhil olmak üzere, Th17 hücre fonksiyonunu etkiler. İnflamatuvar hastalıkların patogenezinde, T hücreleri içerisinde IL-17 üreten Th17 hücreleri oldukça önemli bir role sahiptir. Bu nedenle otoimmün hastalıklarda Th17 blokajını hedef alan tedaviler esas alınmaktadır (Leonardi ve ark., 2012). Bu anlamda obezite, MS'nin patogenezinde de rol oynayan Th17 ile ilgili yolağın hızlanmasına neden olur (Ghannam ve ark., 2010). Güncel çalışmalar ışığında, özellikle ergenlik dönemindeki obezitenin MS hastalığındaki rolünün varlığı yadsınamaz. Ergen obezitesine karşı alınan önlemler MS hastalığına yönelik bir tedbir olarak ele alınabilir (Hedström ve ark., 2012). Ayrıca ergenlik çağında HLA geni ve obezitenin arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak bu etkileşime çocukluk çağı obezitesinde rastlanmamaktadır (Hedström ve ark., 2016). Bununla birlikte yapılan çalışmalarla, çocukluk çağındaki obezitenin azaltılması ya da engellenmesi MS hastalığının % 15 oranında azaltılabileceğine işaret etmektedir (Gianfrancesco ve Barcellos, 2016).

MS hastalığında obezitenin rolü yukarıda bahsedilen birçok çalışma ile ortaya konulmuş olup patogenezini tam anlamıyla açıklanamamıştır. Literatürde son yıllarda gündeme gelen obezite ve MS hastalığı ilişkisinin ileri düzeyde moleküler çalışmalarla desteklenmesi ve aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda her iki grupta da, MS'li hastalarda VKİ ve EDSS skoru arasında zayıf ilişki bulunmuştur. Ayrıca MS hastalarının yaşı ve VKİ değerleri ile yaşı ve EDSS skorları arasında zayıf ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte gruplar arası karşılaştırmalarda yaş ve EDSS skoru verileri açısından herhangi bir farka rastlanmamıştır. Kadın ve erkek hastalar EDSS skoru açısından değerlendirildiğinde obez bireylerde ve normal kilolu bireyler arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark göze çarpmamıştır ( $p=0.491$ ,  $p=0.333$ ). Ancak, obez kadın bireylerin EDSS skoru, normal kilolu kadın bireylere kıyasla istatistiksel açıdan daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.038$ ). Bununla birlikte obez erkek bireyler ile normal kilolu erkek bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p=0.903$ ). Obez MS hastalarında, normal kilolu MS hastalarına kıyasla VKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Normal kilolu MS hastalarında ortalama plak hacmi  $18.5\pm 2.29 \text{ cm}^3$  iken, obez MS hastalarında ortalama plak hacmi  $29.88\pm 4.75 \text{ cm}^3$  olarak bulunmuştur ( $p=0.005$ ).

2. Obezitenin MS hastası yetişkinlerde plak oluşumunu arttırdığı tarafsız stereolojik analizler tarafından ortaya konulmuştur. Bu noktada yeni moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir.

3. MS hastalığının obezite olan ilişkisi araştırmacıların son yıllarda ilgisini çekmekte klinik ve demografik özellikler açısından gruplar arası karşılaştırma yapan çalışmaların sayısı günden güne artmaktadır. Bu hususta, özellikle obezite tarafından tetiklenen inflamasyonun MS hastalığının patogenezinde rol alıp almadığı moleküler çalışmalarla ortaya konulmalıdır. Mevcut kanıtların yanısıra obezite ile ortaya çıkan ajanların çevresel bir faktör mü yoksa genetik yolağı tetikleyen bir etken mi olduğu yeni çalışmalarla tartışılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Akdemir NÜ. Multipl Skleroz'un Orta Karadeniz Bölgesindeki Prevalansı ve Hastaların Demografik Özellikleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Samsun, Uzmanlık Tezi, 2011; 13-14.
- Alakuş SN. Obezite ve Vitamin D İlişkisinin İncelenmesi. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, Yüksek Lisans Tezi, 2015; 14-15.
- Alizadeh-Ghods M, Zavvari A, Ebrahimi-Kalan A, Shiri-Shahsavar MR, Yousefi B. The hypothetical roles of arsenic in multiple sclerosis by induction of inflammation and aggregation of tau protein: A commentary. *Nutr Neurosci* 2018; 21(2): 92-96.
- Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ, Bruss J, Zhang W. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage* 2003; 18: 880-894.
- Alp R, Alp Sİ, Plancı Y, Yapıcı Z, Börü ÜT. The Prevalence Of Multiple Sclerosis In The North Caucasus Region Of Turkey: Door-To-Door Epidemiological Field Study. *Arch of Neuropsychiatry* 2012; 49: 272-275.
- Alper F, Gündoğdu C, Varoğlu AO, Kantarcı M, Bulucu Z, Malkoç I, Ünal B. Determination of Brain Volumes Using Quantitative MR Imaging in Patients with Multiple Sclerosis. *Neuroradiol J* 2006, 19(3): 283-288.
- Alper F, Kantarcı M, Altunkaynak E, Varoğlu AO, Karaman A, Oral E, Okur A. Quantitative magnetic resonance imaging of brainstem volumes, plaques, and surface area in the occipital regions of patients with multiple sclerosis. *Acta Radiologica* 2006; 47: 413-418.
- Altunkaynak BZ, Önger ME, Altunkaynak ME, Ayrancı E, Canan S. A brief introduction to stereology and sampling strategies: basic concepts of stereology. *NeuroQuantology* 2012; 10: 31-43.
- Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13 (4): 138-142.
- Areias MF, Prada PO. Mechanisms of insulin resistance in the amygdala: influences on food intake. *Behav Brain Res* 2015; 282: 209-217.
- Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol* 2016; 36(2):103-114.
- Aydın I. Obez Sıçanlara Uygulanan Topiramatin Hipotalamustaki Obezite İle İlişkili Protein Ve Nöropeptit-Y Düzeylerine Etkilerinin Araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Yüksek Lisans Tezi, 2014, 19-27.

- Barnett AH. The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(1): 9-14.
- Barnett MH, Prineas JW. Relapsing remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesions. *Ann Neurol* 2004; 55(4): 458-468.
- Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304 (5667): 108–110.
- Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989; 73(1): 161-184.
- Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(5): 577-581.
- Bulut S, Kılıç H, Demir CF. Yukarı Fırat bölgesinde multiple skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2011; 16 (2): 84-90.
- Çağlar V. Multi-Dedektör Bilgisayarlı Tomografi İle Pankreasta Yaşa Bağlı Hacimsel Değişikliklerin Stereolojik Yöntemle Tespiti ve Vücut Kompozisyonu ile Korelasyonu. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, Doktora Tezi, 2011; 22-23.
- Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, Kaplan S. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri Prensibi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 7-14.
- Castillo JJ, Orlando RA, Garver WS. Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity. *Genes Nutr* 2017; 12: 29.
- Çelik T. Multiple Skleroz (MS) Hastalarında Motor Uyarılara Karşı Beyinde Oluşan Aktivite Değişikliklerinin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) İle Değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Uzmanlık Tezi, 2008; 11-13.
- Christiansen E, Swann A, Sørensen TI. Feedback models allowing estimation of thresholds for self-promoting body weight gain. *J Theor Biol* 2008; 254(4): 731-736.
- Çöl M. Halk Sağlığı Yönünden Obezite. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 1998, 51(3): 173-176.
- Çolakoğlu S. Boyun Omurlarının (C3-C7) Gövde Hacimlerinin Stereolojik Yöntemlerle Hesaplanması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, Doktora Tezi, 2006; 27-41.

- De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28(7): 850-856.
- Demir MUC. Tedavi Gören Multipl Skleroz Tanılı Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi. Işık Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2017; 5-9.
- DSÖ 2017. Obesity and Overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, 2017.
- Elmalı AD. Multipl Skleroz Hastalarında Tütün Tüketiminin Hastalık Sürecine Etkisi ve IL-17 ile IL-23 Düzeylerinin Korelasyonu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016; 22-23.
- Ergün A. Obezite, Besin Alımını ve Vücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin. *T. Kılın. Tıp Bilimleri* 1998; 18; 220-222.
- Erkol A, Khorshid L. Obezite; Predispozan Faktörler ve Sosyal Boyutun Değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2004; 14(2): 101-107.
- Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Türk Medical Journal* 2007; 1: 107-116.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 409-424.
- Fletcher PC, Napolitano A, Skeggs A, Miller SR, Delafont B, Cambridge VC, de Wit S, Nathan PJ, Brooke A, O'Rahilly S, Farooqi IS, Bullmore ET. Distinct modulatory effects of satiety and sibutramine on brain responses to food images in humans: a double dissociation across hypothalamus, amygdala, and ventral striatum. *J Neurosci* 2010; 30: 14346–14355.
- Fontana C, Vitolo MR, Campagnolo PD, Mattevi VS, Genro JP, Almeida S. DRD4 and SLC6A3 gene polymorphisms are associated with food intake and nutritional status in children in early stages of development. *J Nutr Biochem* 2015; 26(12): 1607-1612.
- Fox EA, Byerly MS. A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 994-1004.
- Genç E. Multipl Skleroz Hastalarında Postüral Denge, Düşme ve Yorgunluğun Değerlendirilmesi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tokat, Uzmanlık Tezi, 2016; 2-6.
- Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, Jorgensen C, Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol.* 2010; 185(1): 302-312.

- Gianfrancesco MA, Acuna B, Shen L, Briggs FB, Quach H, Bellesis KH, Bernstein A, Hedstrom AK, Kockum I, Alfredsson L, Olsson T, Schaefer C, Barcellos LF. Obesity during childhood and adolescence increases susceptibility to multiple sclerosis after accounting for established genetic and environmental risk factors. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8(5): 435-447.
- Gianfrancesco MA, Barcellos LF. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *J Neurol Neuromedicine* 2016; 1(7): 1-5.
- Gökçe S. Obez ve Sağlıklı Kişilerde Kan Dhea, İnsülin Rezistansı, Melatonin ve Lipid Düzeyinin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Yüksek Lisans Tezi, 2012; 11-13.
- González-Giraldo Y, Trujillo ML, Forero DA. Two dopaminergic genes, DRD4 and SLC6A3, are associated with body mass index in a Colombian sample of young adults. *Arch Physiol Biochem* DOI: 10.1080/13813455.2017.1401643.
- Graff M, Ngwa JS, Workalemahu T, Homuth G, Schipf S, Teumer A, Völzke H, Wallaschofski H, Abecasis GR, Edward L, Francesco C, Sanna S, Scheet P, Schlessinger D, Sidore C, Xiao X, Wang Z, Chanock SJ, Jacobs KB, Hayes RB, Hu F, Van Dam RM; GIANT Consortium, Crout RJ, Marazita ML, Shaffer JR, Atwood LD, Fox CS, Heard-Costa NL, White C, Choh AC, Czerwinski SA, Demerath EW, Dyer TD, Towne B, Amin N, Oostra BA, Van Duijn CM, Zillikens MC, Esko T, Nelis M, Nikopensius T, Metspalu A, Strachan DP, Monda K, Qi L, North KE, Cupples LA, Gordon-Larsen P, Berndt SI. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet* 2013; 22(17): 3597-3607.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-445.
- Gümüş K. Multiple Skleroz hastalarında belirsizliğe tahammülsüzlüğün intihar düşüncesine etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Yüksek Lisans Tezi, 2012; 5-12.
- Gundersen HJ, Jensen EBV, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology-reconsidered. *Journal of Microscopy* 1999; 193: 199-211.
- Gundersen HJG, Jensen EBV. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc* 1987; 147: 229-263.
- Güven B. Android ve Jinekoid Tip Obezitede Deri Kıvrım Kalınlığının Bazı Nöromediatörler, Hormonlar ve Obezitenin Komplikasyonları Üzerine Etkisi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon, Uzmanlık Tezi, 2011; 4-5.

- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2001; 797-800.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2013; 843-863.
- Haliloğlu S, İçağasıoğlu A, Baklacioğlu HŞ, Yumuşakhuyulu Y, Atlıg RŞ, Demirhan E, Işık N. Multipl sklerozda yaşam kalitesinin fonksiyonel durum ile ilişkisi. Göztepe Tıp Dergisi 2009; 24(3): 129-133.
- Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. Brain 2000; 123(5): 968-974.
- Han TS, Bijnen FC, Lean ME, Seidell JC. Separate associations of waist and hip circumference with lifestyle factors. Int J Epidemiol 1998; 27(3): 422-430.
- Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar AL, Scherag A. Molecular genetic aspects of weight regulation. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(19): 338-344.
- Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. Neurology 2014; 82(10): 865-872.
- Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. Mult Scler 2016; 22(7): 878-883.
- Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. Mult Scler 2012; 18(9): 1334-1336.
- Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Ann Indian Acad Neurol 2009; 12: 226-230.
- Isken F, Pfeiffer AF, Nogueiras R, Osterhoff MA, Ristow M, Thorens B, Tschöp MH, Weickert MO. Deficiency of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor prevents ovariectomy-induced obesity in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 295(2): 350-355.
- Jelsing J, Rostrup E, Markenroth K, Paulson OB, Gudersen HJ, Hemmingsen R, Pakkenberg B. Assessment of in vivo MR imaging compared to physical sections in vitro: A quantitative study of brain volumes using stereology. Neuroimage 2015; 26(1): 57-65.
- Kalron A, Aloni R. Contrasting relationship between depression, quantitative gait characteristics and self-report walking difficulties in people with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2017; 19: 1-5.

- Kandemir N. Serebral Palsili Çocuklarda Korpus Kallozum Hacminin Stereolojik Yöntemle Değerlendirilmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, Uzmanlık Tezi, 2012; 15-16.
- Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 248-254.
- Karadayı H. Multiple Sklerozu Olan Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Nörolojik ve Psikiyatrik Değişkenlerle İlişkisi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bolu, Uzmanlık Tezi, 2011; 4-92.
- Karamahmutoğlu F. Dirençli Hipertansiyonun Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 2007; 17-18.
- Kayar H, Utku S. Çağımızın Hastalığı ve Obezite. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi* 2013; 6(2): 1-8.
- Kennedy J, Dimitropoulos A. Influence of feeding state on neurofunctional differences between individuals DSÖ are obese and normal weight: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Appetite* 2014; 75: 103-109.
- Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-todd DA. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus lowcalorie foods. *Neuroimage* 2003; 19(4): 1381-1394.
- Kojima M, Kangawa K. Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(2): 80-88.
- Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5): 1074-1081.
- Kulak W, Sobaniec W. Magnetic resonance imaging of the cerebellum and brain stem in children with cerebral palsy. *Adv Med Sci* 2007; 52(1): 180-182.
- Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
- Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705-2712.
- Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013; 80(6): 548-552.



- Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, Braun D, Banerjee S. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366(13): 1190-1199.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907-911.
- Luzzio C, Dangond F. Multiple Sclerosis. <https://emedicine.medscape.com/article/>, 2017.
- Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, Guerron AD, Moris D. Ghrelin and obesity: Identifying gaps and dispelling myths. A reappraisal. *In Vivo* 2017; 31(6):1047-1050.
- Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3(12): 709-718.
- Mayhew TM, Gundersen HJG. If you assume, you can make an ass out of u and me: A decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. *J Anat* 1996; 188: 1–15.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50(1): 121–127.
- Micciolo R, Francesco VD, Fantin F, Canal L, Harris TB, Bosello O, Zamboni M. Prevalence of Overweight and Obesity in Italy (2001–2008). Is There a Rising Obesity Epidemic? *Ann Epidemiol* 2010; 20(4): 258–264.
- Mirza M. Multipl Skleroz Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2017; 10 (3): 292-299.
- Mirza M. Multipl Sklerozun Etyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24(1), 40-47.
- Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight and changes in their association over 10 years: An International Perspective From the DSÖ MONICA Project. *Am J Public Health* 2000; 90(8): 1260–1268.
- Morris JS, Dolan RJ. Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J Neurosci* 2001; 21(14): 5304-5310.

- Munger KL, Chitnis T and Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009; 73: 1543–1550.
- Odacı E, Bahadır A, Yıldırım Ş , Şahin B, Canan S, Baş O, Bilgiç S, Kaplan S. Cavalieri prensibi kullanılarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleri üzerinden hacim hesaplanması ve klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25(3): 421-428.
- Okuda DT, Srinivasan R, Oksenberg JR, Goodin DS, Baranzini SE, Beheshtian A, Waubant E, Zamvil SS, Leppert D, Qualley P, Lincoln R, Gomez R, Caillier S, George M, Wang J, Nelson SJ, Cree BA, Hauser SL, Pelletier D. Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by IHMR spectroscopy and MRI measures. *Brain* 2009; 132: 250-259.
- Oliveira SR, Simão ANC, Alfieri DF, Flauzino T, Kallaur AP, Mezzaroba L, Lozovoy MAB, Sabino BS, Ferreira KPZ, Pereira WLCJ, Kaimen-Maciel DR, Dichi I, Reiche EMV. Vitamin D deficiency is associated with disability and disease progression in multiple sclerosis patients independently of oxidative and nitrosative stress. *J Neurol Sci* 2017; 381: 213-219.
- Orhan A. MS’li hastalarda BAEP ve MRI Karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, Uzmanlık Tezi, 2003; 6-15.
- Oyar O. Manyetik Rezonans Görüntüleme’nin Klinik Uygulamaları ve Endikasyonları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 5(2): 31–40.
- Pakkenberg B, Boesen J, Albeck M, Gjerris F. Unbiased an efficient estimation of total ventricular volume of the brain obtained from CT scans by a stereological method. *Neuroradiology* 1989; 31: 413-417.
- Palavra F, Almeida L, Ambrósio AF, Reis F. Obesity and brain inflammation: a focus on multiple sclerosis. *Obes Rev* 2016; 17(3): 211-224.
- Pietroboni AM, Schiano di Cola F, Scarioni M, Fenoglio C, Spanò B, Arighi A, Cioffi SM1, Oldoni E, De Riz MA, Basilico P, Calvi A, Fumagalli GG, Triulzi F, Galimberti D, Bozzali M, Scarpini E. CSF  $\beta$ -amyloid as a putative biomarker of disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(8): 1085-1091.
- Pilutti LA, Motl RW. Body mass index underestimates adiposity in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97(3): 405-412.
- Pi-Sunyer FX. Short-term medical benefits and adverse effects of weight loss. *Ann Intern Med* 1993; 119(7): 722-726.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity

- and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113(6): 898-918.
- Ranjani H, Pradeepa R, Mehreen TS, Anjana RM, Anand K, Garg R, Mohan V. Determinants, consequences and prevention of childhood overweight and obesity: An Indian context. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 17-25.
- Şahin B, Acer N, Sönmez OF, Emirzeoglu M, Basaloglu H, Uzun A, Bilgic S. Comparison of four methods for the estimation of intracranial volume: A gold standard study. *Clinical Anatomy* 2007; 20(7): 766-773.
- Şahin B, Emirzeoglu M, Uzun A, Incesu L, Bek Y, Bilgiç S, Kaplan S. Unbiased estimation of liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol* 2003; 47: 164-170.
- Samsell L, Regier M, Walton C, Cottrell L. Importance of android/gynoid fat ratio in predicting metabolic and cardiovascular disease risk in normal weight as well as overweight and obese children. *J Obes* 2014; 2014: 846578.
- Şanlıer N. Gençlerde Biyokimyasal Bulgular, Antropometrik Ölçümler, Vücut Bileşimi, Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi. *Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2005; 25(3): 47-73.
- Seidell JC, Deurenberg P, Hautvast JG. Obesity and fat distribution in relation to health-current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987; 50: 57-91.
- Shin CM, Han K, Lee DH, Choi YJ, Kim N, Park YS, Yoon H. Association Among Obesity, Metabolic Health, and the Risk for Colorectal Cancer in the General Population in Korea Using the National Health Insurance Service-National Sample Cohort. *Dis Colon Rectum* 2017; 60(11): 1192-1200.
- Sözen MA. Obezite ve obezitenin genetiği. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2006; 7(3): 1-11.
- Stanfill AG, Conley Y, Cashion A, Thompson C, Homayouni R, Cowan P, Hathaway D. Neurogenetic and Neuroimaging Evidence for a Conceptual Model of Dopaminergic Contributions to Obesity. *Biol Res Nurs* 2015; 17(4): 413-421.
- Steculorum SM, Collden G, Coupe B, Croizier S, Lockie S, Andrews ZB, Jarosch F, Klusmann S, Bouret SG. Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. *J Clin Invest* 2015; 125 (2): 846-858.
- Steinman L. Multiple sclerosis. *Nat immunol* 2001; 2(9): 762-764.
- Stoeckel LE, Weller RE, Giddings M, Cox JE. Peptide YY levels are associated with appetite suppression in response to long-chain fatty acids. *Physiol Behav* 2008; 93: 289-295.

- Sundström P. Managing Epstein-Barr virus and other risk factors in MS-Future perspectives. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 31-33.
- T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sağlık Müdürlüğü Sağlık Araştırmaları Şube Müdürlüğü. İstanbul Sağlık Müdürlüğü çalışanlarında obezitenin değerlendirilmesinde beden kitle indeksinin incelenmesi. Araştırma Raporu, İstanbul, 2015; 9-10.
- Tahralı İ. Multipl Skleroz Patogeneğinde Doğal Öldürücü Hücre Sıklığı ve Sitokin İçeriği. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2013; 8-11.
- Tam AA, Çakır B. Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. *Ankara Medical Journal* 2012; 12(1): 37-41.
- Terzi M, Yılmaz E, Sahin B, Kaplan S, Onar M. Examination of the relationship between average plaque volume and clinical and demographic characteristics in multiple sclerosis patients using a stereological method. *Int J Neurosci* 2011; 121(7): 366-372.
- Toro J, Cuellar-Giraldo D, Diaz-Cruz C, Burbano LE, Guio CM, Reyes S, Cortes F, Cardenas-Robledo S, Narvaez DM, Cardenas W, Porras A, Lattig MC, Groot de Restrepo H. HLA-DRB1\*14 is a protective allele for multiple sclerosis in an admixed Colombian population. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3(1): 192.
- Tosun YY. Multipl Sklerozda Damgalama: Hasta ve Yakınlarında Hastalık Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranış Özellikleri. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çanakkale, Uzmanlık Tezi, 2013; 15-16.
- Türkiye İstatistik Kurumu. Basın Odası Haberleri 58, 2015.
- Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 3.Baskı, Ankara, Anıl Reklam Matbaa. 2013; 773: 13-14.
- Uludağ İF, Kaya A, Demirtaş BS, Tiftikçioğlu Bİ, Zorlu Y. Multipl Sklerozda Erken Klinik Prognostik Belirteçler. *Journal of Neurology* 2015; 21: 22-26.
- Voskuhl RR, Peterson RS, Song B, Ao Y, Morales LB, Tiwari-Woodruff S, Sofroniew MV. Reactive astrocytes form scar-like perivascular barriers to leukocytes during adaptive immune inflammation of the CNS. *J Neurosci* 2009; 29: 11511-11522.
- Vural A, Kurne AT, Karabudak R. Multipl Sklerozisin İmmünpatogenezi Kısım 2: Hastalığın doğuşu ve yükselişi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2016; 69 (2):81-87.
- Weiss R , Bremer AA, Lusting RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it ? *Ann NY Acad Sci* 2013; 1281(1):123-140.

- Yılmaz B. Türk Toplumunda Multiple Skleroz Hastalığında Etkili Olabilecek Genlerin Bilinen ve De Novo Mutasyon Taraması. T.C Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2014; 20-21.
- Yılmaz NÇ. Multipl Skleroz ve otoimmünite. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Nöroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006; 17-24.
- Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K. Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21(6): 864-872.
- Yücel FE. Ailesel Multipl Skleroz Hastalarında Vitamin D Reseptöranalizi. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Malatya, Uzmanlık Tezi, 2016; 2-15.
- Yüceyar AN, Kocaman AS, Multipl Skleroz Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 22-28.
- Zillikens MC, Demissie S, Hsu YH, Yerges-Armstrong LM, Chou WC, Stolk L, Livshits G, Broer L, Johnson T, Koller DL, Kutalik Z, Luan J, Malkin I, Ried JS, Smith AV, Thorleifsson G, Vandenput L, Hua Zhao J, Zhang W, Aghdassi A, Åkesson K, Amin N, Baier LJ, Barroso I, Bennett DA, Bertram L, Biffar R, Bochud M, Boehnke M, Borecki IB, Buchman AS, Byberg L, Campbell H, Campos Obanda N, Cauley JA, Cawthon PM, Cederberg H, Chen Z, Cho NH, Jin Choi H, Claussnitzer M, Collins F, Cummings SR, De Jager PL, Demuth I, Dhonukshe-Rutten RAM, Diatchenko L, Eiriksdottir G, Enneman AW, Erdos M, Eriksson JG, Eriksson J, Estrada K, Evans DS, Feitosa MF, Fu M, Garcia M, Gieger C, Girke T, Glazer NL, Grallert H, Grewal J, Han BG, Hanson RL, Hayward C, Hofman A, Hoffman EP, Homuth G, Hsueh WC, Hubal MJ, Hubbard A, Huffman KM, Husted LB, Illig T, Ingelsson E, Ittermann T, Jansson JO, Jordan JM, Jula A, Karlsson M, Khaw KT, Kilpeläinen TO, Klopp N, Kloth JSL, Koistinen HA, Kraus WE, Kritchevsky S, Kuulasmaa T, Kuusisto J, Laakso M, Lahti J, Lang T, Langdahl BL, Launer LJ, Lee JY, Lerch MM, Lewis JR, Lind L, Lindgren C, Liu Y, Liu T, Liu Y, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Luben RN, Maixner W, McGuigan FE, Medina-Gomez C, Meitinger T, Melhus H, Mellström D, Melov S, Michaëlsson K, Mitchell BD, Morris AP, Mosekilde L, Newman A, Nielson CM, O'Connell JR, Oostra BA, Orwoll ES, Palotie A, Parker SCJ, Peacock M, Perola M, Peters A, Polasek O, Prince RL, Rääkkönen K, Ralston SH, Ripatti S, Robbins JA, Rotter JI, Rudan I, Salomaa V, Satterfield S, Schadt EE, Schipf S, Scott L, Sehmi J, Shen J, Soo Shin C, Sigurdsson G, Smith S, Soranzo N, Stančáková A, Steinhagen-Thiessen E, Streeten EA, Styrkarsdottir U, Swart KMA, Tan ST, Tarnopolsky MA, Thompson P, Thomson CA, Thorsteinsdottir U, Tikkanen E, Tranah GJ, Tuomilehto J, van Schoor NM, Verma A, Vollenweider P, Völzke H, Wactawski-Wende J, Walker M, Weedon MN, Welch R, Wichmann HE, Widen E, Williams FMK, Wilson JF, Wright NC, Xie W, Yu L, Zhou Y, Chambers JC, Döring A, van Duijn CM, Econs MJ, Gudnason V, Kooner JS, Psaty BM, Spector TD, Stefansson K, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Ossowski V, Waterworth D,

Loos RJF, Karasik D, Harris TB, Ohlsson C, Kiel DP. Erratum: Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1414.

Zitsman JL, Inge TH, Reichard KW, Browne AF, Harmon CM, Michalsky MP. Pediatric and adolescent obesity: Management, options for surgery, and outcomes. *J Pediatr Surg* 2014; 49(3): 491-494.

Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21(6): 328-333.



## **ÖZGEÇMİŞ**

**Ad Soyad:** Sevgi SARIAL

**Doğum Yeri:** Terme-SAMSUN

**Doğum Tarihi:** 28.09.1986

**Medeni Hali:** Bekâr

**Bildiği Yabancı Diller:** İngilizce

**Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):** Ondokuz Mayıs Üniversitesi- 2013

**Lisans:** Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü

**E-Posta:** sevgisarial@gmail.com