

Multipl Skleroz Hastalığında Beslenme ve Beslenme Sorunları: Geleneksel Derleme

Nutrition and Nutritional Problems in Multiple Sclerosis Disease: Traditional Review

 Melis ÖZMUTAF^a

^aDoğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

ÖZET Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemini etkileyen kronik otoimmün ve geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Dünya çapında yaklaşık 20,3 milyon insanın MS hastası olduğu saptanmıştır. MS, genellikle genç erişkin bireylerde (20-50 yaş) ortaya çıkmakla beraber, kadınlarda görülme insidansı daha yüksektir. Etiyogenezi ve patogenezi karmaşık ve kanıtlanmamıştır. Ancak MS hastalığının patogenezinde beslenmenin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. MS ve inflamatuvar hastalıklarda diyet antioksidan kapasitesinin önemli olmasının nedeni; oksidatif stresin, inflamatuvar sürecin en önemli bileşenlerinden biri olduğu ve miyelinin degradasyonuna ve aksonal hasara yol açtığı gözlemlenmektedir. Sağlıklı beslenme müdahalesinin; hastaların mental ve fiziksel hasarını azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı, oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan enzim sekresyonunu artırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Multifaktöriyel olan bu hastalıkta, lezyon yeri, relaps şiddeti, başlama yaşı ve şekline göre çeşitli bulgular görülmektedir. Görülen bulgular, hastaların yaşam kalitesini, beslenmesini ve fiziksel aktivite düzeylerini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalığa bağlı görülen bazı bulgular (disfaji, konstipasyon, obezite, kaşeksi, vitamin-mineral yetersizliği, diyare, besin alerjisi, osteoporoz, ilaç-besin etkileşimi) beslenme durumunu olumsuz yönde etkileyerek besin ögesi yetersizliğine sebep olabilmektedir. Beslenme durumunu etkileyen ve etiyojisinden gelen faktörlerle beraber hastanın optimal beslenmesinin sağlanması oldukça önemlidir. Bu derlemenin amacı, MS hastalığının klinik bulgularını incelemek, hastalığa yönelik bazı besin öğelerinin etkilerini analiz etmek ve hastalığa bağlı olarak görülen beslenme sorunlarına öneri sunmaktır.

ABSTRACT Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune and irreversible disease that affects the central nervous system. It has been determined that approximately 20.3 million people worldwide have MS. Although MS usually occurs in young adults (individuals aged 20-50 years), the incidence is higher in women. Its etiology and pathogenesis are complex and unproven. However, nutrition is thought to be very important in the pathogenesis of MS disease. The reason why dietary antioxidant capacity is important in MS and inflammatory diseases is based on the observation that oxidative stress is one of the most important components of the inflammatory process, leading to degradation of myelin and axonal damage. It is thought that healthy nutrition intervention reduces mental and physical damage of patients, increases quality of life, reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme secretion. In this multifactorial disease, various findings are observed according to the lesion location, relapse severity, age of onset and type. Observed findings negatively affect patients quality of life, nutrition and physical activity levels. Some findings related to the disease (dysphagia, constipation, obesity, cachexia, vitamin-mineral deficiency, diarrhea, food allergy, osteoporosis, drug-food interaction) can cause nutrient deficiency by negatively affecting the nutritional status. It is very important to ensure optimal nutrition of the patient, together with the factors that affect the nutritional status and come from its etiology. The aim of this review is to examine the clinical findings of MS disease, to analyze the effects of some nutrients on the disease and to offer suggestions for nutritional problems related to the disease.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz; otoimmün hastalıklar antioksidan; diyet tedavisi

Keywords: Multiple sclerosis; autoimmune diseases; antioxidant; diet therapy

Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemini etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır.¹ MS ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır.² MS hastalığı genellikle ataklarla seyretmektedir ve atak sonrasında sekeller biriktirmektedir.

Bu sebeple progresif dejeneratif bir süreç gelişerek hastaların yaşam kalitesi ciddi oranda azalmakta ve progresif engelliliğe neden olmaktadır.² Dünya çapında prevalansı yaklaşık 2,3 milyon iken, Türkiye İstatistik Kurumu 2017 verilerine göre sinir hastalıkları

Correspondence: Melis ÖZMUTAF

Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

E-mail: dytmelisozmutaf@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

Received: 09 Feb 2022

Received in revised form: 28 Feb 2022

Accepted: 02 Mar 2022

Available online: 08 Mar 2022

2536-4391 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ları arasında mortalite açısından 5. sırada yer almaktadır.³ MS, genellikle genç erişkinlerde (20-50 yaş aralığı) ortaya çıkmakla beraber, kadınlarda erkeklerle kıyasla 2 kat daha fazla görülmektedir.³

MS, inflamasyon ve nörodejeneratif süreçlerin paralel ilerlediği bir hastalıktır.⁴ MS’de nörodejenerasyonun gelişimi; aşırı glutamat yüklenmesi, iyonik kanal disfonksiyonu, aşırı kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyopati, proteolitik enzim üretimi ve apoptotik yolların aktivasyonu ile ilişkilidir.^{4,5} Ayrıca apoptoz, sinaptopati ve eksitotoksiste ile ilişkili olabilecek karmaşık bir süreçtir.^{1,4} Mitokondriyal disfonksiyon, nöronlar ve glia için zararlı olan reaktif oksijen türlerinin [reactive oxygen species (ROS)] oluşumunu artırmaktadır.⁵ Beyin dokusunun oksijen ihtiyacı fazla ve antioksidan üretimi sınırlıdır. Bu sebeple beyin dokusu, radikallerin oluşumuna ve etkisine oldukça duyarlıdır.⁶ Serbest radikal oluşumu ve antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı gerçekleşen regülasyon bozukluğu/eksikliği sonucu, oksidatif stres ve nitrozatif stres artmaktadır.^{5,6} Serbest radikaller, ROS ve reaktif nitrojen türleri [reactive nitrogen species (RNS)] peroksidasyon ve nitrasyon süreçleri nedeniyle lipid ve protein metabolizmasını olumsuz yönde etkilenebilmektedir.^{4,6}

MS’nin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak kanıtlanmamıştır.^{1,4} Hastalığa özgü gerçekleşen inflamatuvar süreç; immün hücre farklılaşmasına ve proinflamatuvar sitokin salınımına neden olarak oksidatif stres ve antioksidan mekanizma dengesini olumsuz yönde etkilemektedir.⁷ İmmün hücre onarımı ve hastalığa bağlı görülen bulguların azaltılmasına yönelik modifiye edici tedavi, farmakolojik tedavi ve bazı besin öğelerinin hastalık patogenezi ve etiyojenezi üzerinde olası olumlu etkisi bulunmaktadır.⁸ MS hastalığına yönelik tıbbi beslenme tedavisi bulunmaktadır.⁹ Ancak makro ve antioksidan özellikte olan bazı besin öğeleri tartışılmaktadır.^{8,9} MS hastalığında diyet antioksidanlarının, basit antioksidan aktiviteye ek olarak, biyolojik özelliklere sahip olup olmadığı hâlâ bilinmemektedir.¹⁰ MS ve inflamatuvar hastalıklarda antioksidanların kullanılmasının nedeni; oksidatif stresin, inflamatuvar sürecin en önemli bileşenlerinden biri olduğu ve miyelinin degradasyonuna ve aksonal hasara yol açtığı gözlemlenmektedir.^{10,11} Yakın zamanda yapılan bir çalışmada,

antiinflamatuvar besinler ve diyet takviyeleri ile beslenme müdahalesinin proinflamatuvar bileşiklerin biyolojik sentezini azalttığı ve immünomodülatör ilaçları daha etkili hâle getirdiği, bunun da MS hastalarının klinik açıdan iyileştirdiği gözlenmiştir.¹²

Bu derlemenin amacı, MS hastalığının klinik bulgularını incelemek, hastalığa yönelik bazı besin öğelerinin etkilerini analiz etmek ve hastalığa bağlı olarak görülen beslenme sorunlarına öneri sunmaktır.

MS HASTALIĞINA KLİNİK BAKIŞ

MS hastalığının seyrine göre Amerikan MS komitesi 1996 yılında MS hastalığını; “tekrarlayan ve düzelen MS [relapsing-remitting MS (RRMS)]”, “sekonder progresif MS”, “progresif tekrarlayan MS [progresive relapsing MS (PRMS)]” ve “primer progresif MS (PPMS)” olarak 4 başlıkta toplamıştır.¹³ Ancak hastalık aktivitesi ve progresyonuna göre 2013 yılında değişiklik yapılmıştır.¹⁴ 2013 yılına göre revize formunda PRMS başlığı çıkartılmıştır.¹⁴ Revize edilen sınıflama ve klinik durum **Tablo 1**’de gösterilmektedir.

Multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkan bu hastalığın, klinik bulguları çeşitlilik göstermektedir. Fakat klinik bulguların görülme sıklıkları aynı değildir.¹⁵ Görülme sıklıkları; ekstremitelerde güçsüzlük %35, parestezi %20, diplopi %10, mesane problemleri %5 ve diğer bulgular (hareket bozuklukları, demans, epileptik nöbetler, dikkat bozukluğu, işitme kaybı) olmak üzere değişkenlik göstermektedir.¹⁵ MS hastalığına bağlı görülen bulgular **Tablo 2**’de gösterilmektedir.

Tablo 2’de görülen bulgular; tutulum bölgesine (serebrum, optik sinir, serebellum, beyin sapı ve omurilik), başlangıç yaşına, başlangıç şekline, relapsların şiddetine göre bireysel farklılık göstermektedir.^{15,16} MS’de sık görülen bulgular ise yorgunluk, görme bozuklukları, yürüyüş bozuklukları, kas güçsüzlüğü, kas spazmları, mesane ve bağırsak problemleridir.¹⁶

MS HASTALIĞI VE BESLENME

MS hastalığının patogenezinde beslenmenin; inflamasyon, nöroproteksiyon ve onarım üzerinde olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.¹⁷

TABLO 1: MS hastalığının sınıflandırılması ve klinik durum.^{13,14}

MS sınıflandırılması	Klinik durum ve hastalık seyri
RRMS	25-28 yaş aralığında semptomlar başlamaktadır. Hastalık seyrinde nöksler ve düzelmeler gözlenmektedir. Nüksler arasında minimal ilerlemeler olabilmektedir. Hastaların %85-90'ında bu formda başlayıp sekonder progresif forma geçiş yaşanabilmektedir. Revize formunda aktivasyonuna göre 2 tip alt başlığı bulunmaktadır (RR-aktif ve nonaktif RR).
SPMS	Hastalık seyrinde ataklar gözlenmektedir. İyileşme/düzeltme görülmediği için hastalık ilerlemektedir ve hastalık seyrine özürülük eklenmektedir.
PPMS	39-41 yaş aralığında semptomlar başlamaktadır. Hastanın klinik bulguları ile teşhis edilmektedir. Çünkü muayene bulgusu veya görüntülenme yöntemi PPMS ve SPMS'yi ayırt etmemektedir. Erkeklerde görüme insidansı daha yüksektir. Hızlı ilerleyen formudur.
Klinik izole edilmiş sendrom	MS ile uyumlu ancak tanı kriterlerini taşımayan ilk klinik formdur. Tanısal kriterleri yerine getirir ise (tekrarlayan manyetik rezonans görüntüleme bulguları, MS lezyonları veya yeni relaps oluşumu) RRMS'ye dönüşmektedir. Tanı kriteri revizyonu ile insidansı azalmaktadır.
RIS	Klinik belirti ve sendromlar olmadan radyolojik görüntüleme ile rastlantısal inflamatuvar demiyelinizasyon görüntülenen bulgu ile tanımlanmaktadır. Tanısal araştırma asemptomatik spinal kord lezyonları, gadolinyum güçlendirici lezyonları ortaya çıkarsa veya seçici intratekal immunoglobulin G sentezinin arttığını gösteren beyin omurilik sıvısı bulgularına eşlik ederse RIS'li hastaların MS'ye dönüşme riski artmaktadır. Günümüzde RIS, MS fenotipi sınıfında yer almamaktadır.

MS: Multipl skleroz; RRMS: Tekrarlayan ve düzelen multipl skleroz; SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz; PPMS: Primer progresif multipl skleroz; RIS: Radyolojik izole sendrom.

TABLO 2: Multipl skleroz hastalığına bağlı görülen bulgular ve özellikleri.^{15,16}

Duyusal	Motor bulgular	Kognitif ve psikiyatrik	Diğer
Lhermitte belirtisi (Boynun ani öne fleksiyonunda omurilikte, kol ve bacaklarda ani elektriklenme, çarpılma hissi)	Üst ve alt ekstremitelerde paralizisi	Dikkat eksikliği	Optik nörit
Hiperestezi	Parezi	Bipolar	Seksüel disfonksiyon
Gövde ve ekstremitelerde anormal duyarlar (karıncalanma, kuvvetsizlik, yanma vb.)	Kas kuvvetsizliği	Depresyon	Sfinkter kontrol kaybı ve inkontinans
Görme kaybı	Kortikospinal yol tutulumu	Anksiyete	Epilepsi nöbetleri
Vertigo	Başlangıç aşamasında bacadaki tek taraflı daha sonrasında çift taraflı tutulum	Öfori	Bağırsak disfonksiyonu
Tat alma duyusunda azalma	Spastisitede artış	Gülme-ağlama atakları	Hafıza kaybı ve demans
Duyuma kaybı	Ağrı, kramp, spazm	Uyku problemleri	Isıya duyarlılık

MS hastalığına bağlı olarak değişen metabolik yolların ve oksidatif stresin regüle edilmesi açısından diyet antioksidan kapasitesi ve bazı besin öğelerinin önemli olduğu düşünülmektedir.^{10,17}

Yağlar

Eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA) ve alfa-linolenik asit (ALA) miyelin kılıf oluşumuna katılarak sinir iletimini optimize etmeye yardımcıdır.¹⁸ MS hastaları üzerinde yürütülen (n=2.303)

kohort çalışmada; balık tüketimi, keten tohumu ve omega-3 yağ asidi takviyesinin yaşam kalitesini artırdığı ve sakatlık seviyesini azaltmaya yardımcı olduğu bildirilmiş ancak nöks ve relaps sayısında değişiklik gözlenmemiştir.¹⁹ Yapılan başka çift kör kontrol klinik çalışmada ise RRMS hastalarının (n=116) yaşam kalitesi ve nöks sayısı ile linoleik asit ve oleik asit farkı incelenmiştir.²⁰ Bir yıl boyunca 20 g/gün linoleik asit nökslerde azalmaya yardımcıyken, yaşam kalitesi üzerinde bir etki bildirilmemiştir.

RRMS hastalarında, farmakolojik tedaviye ek olarak 20 g/gün linoleik asit alımı nüks sayısını azaltarak, hastalık prognozunu olumlu yönde etkilemektedir.²⁰ Yapılan çoğu çalışmada, MS hastalarında omega-6 yağ asidinin düşük olduğu saptanmıştır.^{20,21} Eksiklik, linoleik asit ve gama-linolenik asit gibi omega-6 yağ asidi içeren çuha çiçeği yağı takviyesi ile tamamlanmıştır.^{10,22} Birkaç klinik çalışmanın toplu analizi, linoleik asidin çalışmanın başlangıcında minimum sakatlığı olan veya hiç sakatlığı olmayan hastalarda relapsların şiddet ve süresini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.²³

EPA ve DHA gibi uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin, çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle ve diyet takviyeleri sonucunda alınması hücre metabolizmasını ve MS ile ilgili inflamatuvar süreçleri modüle edebilmektedir.⁴ Omega-3 yağ asitlerinin tüketimi ve balık yağı takviyesi, tümör nekroz faktör (TNF-alfa), interlökin-1 beta (IL-1 β), interferon-gamma ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyesini, relaps oranını, hastalık yükünü azaltacağı ve yaşam kalitesini artıracığı düşünülmektedir fakat etkinliğinin kanıtlanabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.^{4,19}

MS hastalarına omega-3 yağ asidi açısından zengin yağlı balık çeşitleri (somon, uskumru, ton vb.) tüketimi haftada en az 2 kez önerilmektedir.²³ Ek olarak ALA'dan zengin olan keten tohumu yağı 1 yemek kaşığı öğle ve akşam yemeklerine eklenebilir.²³ MS'de doymuş yağ asidi alım miktarının azaltılması önerilmektedir.^{9,10,22,23}

Vitamin D

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, MS prevalansının ekvatoran kutuplara doğru arttığını göstermektedir, bu durum güneş ışığına maruz kalma süresi ve D vitamini ile ilişkilendirilmiştir.²⁴ D vitamini aktif formu (1-25(OH)₂D₃) lenfosit proliferasyonu artırıcı, proinflamatuvar sitokin salınımını azaltıcı ve miyelin üretimini düzenleyici fonksiyonları bulunduğu için immün sistem ve sinir sistemi üzerinde oldukça önemlidir.²⁵ Yapılan bir çalışmada, serum 25(OH)D seviyesi yeterli (>25 ng/mL) ve yetersiz olan (<25 ng/mL) MS hastalarının başlangıçtaki ve sonrasında 3 aylık 10.000 IU oral D₃ vitamin desteğiyle bilişsel

performanstaki değişiklik değerlendirilmiştir.²⁶ Başlangıçta D vitamini seviyesi yeterli olan bireylerin bilişsel durumunun daha iyi olduğu ve D vitamin takviyesinin bilişsel fonksiyon üzerinde olumlu etkisinin olduğu görülmüştür.²⁶ MS hastalarındaki serum 25(OH)D seviyelerindeki her 20 ng/mL'lik artışın, relapsların %50-70 oranında belirgin olarak azalmasında etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.^{25,26} MS hastalığında görülen nüks oranı ile serum D vitamini seviyesi arasında anlamlı bir ilişki olup, D vitamini seviyesinin 26-44 ng/mL aralığında olması durumunda nüks oranında azalma olduğu belirtilmiştir.²⁷

Yapılan bir çalışmada, MS hastalarının kemik yoğunluğunun sağlıklı popülasyona göre daha az olduğu ve kemik kırılmalarının daha yaygın görüldüğü saptanmıştır.²⁷ Bu faktörlerden dolayı D vitamini yeterli miktarlarda almak birçok hastalık yükünü azaltmaya yardımcı olabilir.²⁸ Önerilen günlük alım yaş, gebelik, obezite gibi koşullarda değişiklik göstermektedir fakat genel olarak 25(OH)D >30 ng/mL olması için günlük diyetle ve takviye olarak 1.000-2.000 IU alım gerekmektedir.²⁸ Güncel çalışmalarda, MS hastaları için ideal serum 25(OH)D seviyeleri veya D vitamini dozuyla ilgili yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır.^{25,28} Fakat D vitamini takviyesinin terapötik amacı serum 25(OH)D düzeyini normal aralıkta (30-50 ng/mL) tutmaktır. Yüksek doz D vitamini takviyesinin olumlu sonuçlara neden olduğu gibi olumsuz sonuçlara da neden olabileceği unutulmamalıdır.²⁷ Hastaların, 25(OH)D seviyesi, hiperkalsemi ve mevsimsel faktörler dikkate alınarak D vitamini gereksinimi karşılanmalıdır.²⁵ D vitamini sınırlı sayıda besinde (yumurta sarısı, yağlı balık, karaciğer, D vitamini açısından zenginleştirilen besinler) bulunmakla beraber, aktif formda değildir. D vitamini aktif forma dönüşmesi için güneş ışınına [ultraviyole (UV)] ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁰ MS hastalarında kas spazmı, hareket bozuklukları, yatağa bağımlı olma ve görme problemleri yaygın görüldüğü için UV alımı yetersiz olabilir.¹⁵ Bu sebepten dolayı, yaş grubu, vücut ağırlığı, serum D vitamini seviyesi, coğrafi konum ve eşlik eden hastalık durumuna uygun olarak D vitamini takviyesi hekim ve diyetisyen takibinde önerilebilir.²⁹ Ancak mevcut literatürde önerilen D vitamini alım miktarı ve MS hastalık yü-

künü hafifletecek ideal serum D vitamini seviyesi bulunmamaktadır.²⁶⁻²⁸

MS hastalarında ilerleyici demiyelinizasyon görülmektedir. D vitamini miyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçlerinde olumlu yönde etki gösterdiği için nörosteroid olarak kabul edilmektedir.³⁰ Deneysel çalışmalar; D vitamininin, oligodendrosit öncü hücrelerin farklılaşmasının regülasyonu ile demiyelinizasyon sürecini azaltabileceğini ve remiyelinizasyonu indükleyebileceğini göstermiştir.^{31,32} Ayrıca D vitamini, mikroglia aktivasyonunu uyurarak, miyelin kalıntılarının temizlenmesini ve remiyelinizasyonu desteklemektedir.^{31,32} Başka bir çalışmada ise serum D vitamini seviyesinin yetersiz olması durumunda MS hastalığına olan duyarlılığın arttığı analiz edilmiştir.³³ Ancak MS hastalığı başlangıç yaşı ve hastalık şiddeti ile plazma D vitamini seviyesi arasında ilişki bildirilmemiştir.³³

Mevcut bilgiler doğrultusunda MS hastalığında D vitamininin; miyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçlerinde, miyelin kalıntısının temizlenmesinde, nöral hücre farklılaşması ve demiyelinizasyon sürecini regüle ettiğine yönelik hipotetik yaklaşımlar bulunmaktadır.³⁰⁻³³ Ayrıca lenfosit proliferasyonu artırıcı, proinflamatuvar sitokin salınımı (TNF-alfa, IL-6 vb.) düzenleyici, oksidatif hasarı önleme gibi fonksiyonları bulunduğu için immün sistem üzerinde de oldukça önemlidir.²⁵ Yapılan çalışmalarda, serum D vitamini yetersizliğinin MS hastalığına olan duyarlılığı artırdığı, nöks sayısını ve bilişsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir ve bu konuda kanıt düzeyi artmaktadır.^{24,26,27,33} Bu sebeple D vitamini yetersizliğinin önlenmesi oldukça önemlidir.^{10,24,26} D vitamini sınırlı sayıda besinde bulunmakla beraber, aktif formda değildir. Aktif forma dönüşmesi için UV'ye ihtiyaç vardır. Ancak hastalığa yönelik görülen bulgular nedeniyle güneş ışığına maruz kalma süresi oldukça azalmaktadır. Bu sebeple, hastalara hekim ve diyetisyen kontrolünde D vitamini takviyesi önerilebilir.^{27,29} Ancak doz-etki açısından kanıt düzeyi oldukça düşüktür.^{26-28,33} D vitamini MS hastalığı ilişkisine yönelik olarak, kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çift kör deneysel çalışmalara gereksinim vardır.

DIĞER MİKRO BESİN ÖGELERİ

B₁₂ vitamini, miyelin formasyonunda anahtar rol oynar ve sinir hücrelerinin korunmasında esansiyeldir, ayrıca immünomodülatör etkisi de vardır.³⁴ B₁₂ vitamini, eksikliği bozulmuş miyelin yapımına yol açabilir.³⁴ Bu durum, immünomodülatör ve nörotrofik aktivitelerin azalması ile ilişkili olduğu için MS ve B₁₂ vitamini arasında ilişki olabileceğine yönelik hipotetik yaklaşım vardır.³⁴ Yapılan çalışmalarda, B₁₂ vitamini seviyesinin MS hastalarının çoğunda düşük bulunduğu, ancak gastrointestinal sistem problemleri, diyetle yetersiz alım ve besin-ilaç etkileşimine bağlı olarak da düşük olabileceği unutulmamalıdır.^{34,35} PPMS'li 6 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca 60 mg/gün metilkobalamin oral uygulamasından sonra nörolojik iyileşme görülmemiştir.³⁵ Başka bir çalışmada ise 24 hafta boyunca 1 mg/gün B₁₂ takviyesinin MS hastalarında engellilik skorunda 2 puanlık düşüş gözlenmiştir.^{35,36} MS ve B₁₂ vitamini arasındaki ilişkiye dair yeterli kanıt ve biyolojik etki bulunmamaktadır.^{34,37} MS hastaları üzerinde yürütülen çoğu çalışmada, serum selenyum, demir ve magnezyum seviyelerinde azalma gözlenmiştir.^{8,38} Bu azalmanın diyetle alımın yetersizliği veya hastalığa bağlı artan gereksinim durumundan kaynaklandığı düşünülmektedir.^{8,38} Çoklu biyolojik rolleri bulunan bu minerallerin, optimal beslenme programı ve besin takviyeleri ile gereksiniminin karşılanması gerekmektedir.⁹ MS hastalarında yapılan klinik bir çalışmada; probiyotik alımı ile metabolik parametreler, ruhsal sağlık ve özrürlük arasındaki ilişki analiz edilmiştir.³⁹ On iki haftalık probiyotik kapsül kullanımının analiz edilen parametreler (metabolik parametre, özrürlük, ruhsal sağlık) üzerinde olumlu etkinliği saptanmıştır.³⁹ Başka bir randomize klinik bir çalışmada, RRMS (n=48) hastalarına 3 ay boyunca 500 mg/gün koenzim Q10 takviyesinin inflamatuvar belirteçler (TNF- α , IL-6) üzerinde etkinliği incelenmiştir.⁴⁰ Çalışmanın sonucunda ise inflamatuvar belirteçlerde azalma, yorgunluk ve depresif bulgulara iyileştirme potansiyeli olduğu analiz edilmiştir.⁴⁰ Başka bir çalışmada ise aynı miktar koenzim Q10 takviyesinin oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan enzim aktivasyonunu artırdığı bildirilmiştir.⁴¹ MS hastalığında A vitamininin, nöks gelişiminde rol oynayan Th17 hücrelerinin oluşumunu

engelleme ve patojenik T hücre aktivasyonunu bas-kılama gibi olumlu yönde etkileri bulunmaktadır.⁴² Klinik bir çalışmada, RRMS hastalar (n=101) üze-rinde 1 yıl boyunca A vitamini takviyesi kullanan ve kontrol grubu (6 ay boyunca 25.000 IU/gün retinil palmitat ve buna takiben 6 ay boyunca 10.000 IU/gün retinil palmitat) arasında engellilik ölçeği ve bilişsel fonksiyon incelenmiştir.⁴³ A vitamini takviyesi alan grupta, bilişsel fonksiyonda iyileşme gözlenirken, engellilik ölçeği ve nüks sayısında istatistiksel ola-rak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.⁴³ Başka bir ça-lışmada ise MS hastaları ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, MS hastalarının all-trans-retinol seviyelerinin daha düşük olduğu analiz edilmiştir. Fakat bu çalışmada da serum A vitamini seviyesi ile nüks sayısı arasında anlamlı bir ilişki bildirilme-miştir.⁴⁴

MS hastalığının patofizyolojisinde görülen artan oksidatif stres, miyelin akson hasarı, nörotro-fik, demiyelinizasyon ve artan proinflamatuvar sito-kin seviyesi gibi olumsuz metabolik süreçlerin kronikleşmesine bağlı olarak hastalarda bilişsel fonk-siyon azalmakta, depresyon, yorgunluk gibi ruhsal bozukluklar görülmekte ve inflamatuvar belirteçler art-maktadır.^{4,8} Bu durum, immünomodülatör etkisi olan ve antioksidan sistemde oldukça önemli olan bazı mikro besin öğelerinin (B₁₂ vitamini, A vitamini se-lenyum, magnezyum ve demir) serum konsantrasyo-nunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir.^{5,38} İmmün hücre sağlığını, normal fizyolojik işleyişin devamlı-lığı ve MS hastalığına bağlı artan inflamatuvar belir-teçlerin normalizasyonu için vitamin-mineral yetersizliğinin tespit ve müdahale edilmesi gerek-mektedir.^{9,45} Çünkü yetersizliğin kronikleşmesine bağlı olarak MS hastalık yükü, nöral hücre defekti, miyelin ve aksonal hasarı ve klinik bulgular artabilir, fakat bu konuda yeterli kanıt düzeyi bulunmamaktadı-r.^{10,17} Probiyotik ve koenzim Q10 gibi biyoaktif bileşenler inflamatuvar süreci regüle etmeye yardımcı olabilir.^{39,41} MS hastalığında artan oksidatif stresin normalizasyonu için antioksidan özellikle olan besin öğeleri oldukça önemli olup, optimal alım sağlandı-ğında antioksidan enzim sekresyonu artarak, antiok-sidan savunma sisteminin normal işleyişine yardımcı olabilmektedir.^{10,12,46} Bu sebeple vitamin-mineral ve biyoaktif bileşenlerin beslenme programında birey-

sel gereksinime uygun miktarda bulunması gerek-mektedir.^{42,43} Ancak MS hastalığında etkinliği kanıt-lanmış bir besin ögesi bulunmadığı için bu konuya yönelik klinik ve metaanaliz çalışmalarına gereksi-nim vardır.³⁴⁻⁴⁴

MS hastalığı olan bireylere; paleolitik, glüten-siz, Swank, ketojenik ve Akdeniz diyet modelleri de-nenmiştir fakat kanıtlanmış bir beslenme modeli veya beslenme tedavisi bulunmamaktadır.^{9,47}

MS HASTALIĞI VE BESLENME SORUNLARI

Hastaların beslenme durumlarının ve beslenme alış-kanlıklarının büyük bir titizlikle incelenmesi gerek-mektedir.⁸ Yapılan çalışmalar sonucunda, hastalarda malnütrisyon, obezite, kaşeksi, vitamin-mineral ek-sikliği gibi çeşitli kötü beslenme durumu olduğu sap-tanmıştır.^{9,28,45} MS hastalarının besin alımını ve beslenme durumu; fiziksel aktivite, yorgunluk, biliş-sel zorluk, görme sorunları, kas spazmları, mide bu-lantısı, diyare, bası yaraları, disfaji, ilaç tedavisi ve ilaç-besin etkileşimini olumsuz yönde etkilemekte-dir.^{9,15,16}

MS'de kaşeksi sık görüldüğü için hastalarda nüt-risyonel durum dikkatli incelenmelidir. Disfajiden bağımsız olarak yetersiz oral beslenmeye ağırlık kaybı eşlik ettiği durumlarda nazogastrik veya daha sık olarak perkütan gastrostomi yolu ile enteral bes-lenme düşünülmelidir.³⁸ Bu gibi öneriler, nutrisyonel durumu iyileştirebilir, aspirasyon pnömonisi ve bası yarası riskini azaltabilir ve MS'de beslenme yeter-sizliği ile ilişkili yorgunluğu azaltabilmektedir.^{9,48} MS'li hastalarda malnütrisyon, immün sistem hara-biyetine yol açıp mental fonksiyonu, kas gücünü et-kiler ve spesifik besin ögesi eksikliklerinin görülme riskini artırır.⁴⁹ MS hastalarında kas spazmları ve yorgunluğa bağlı hareketsizlik, steroid, antidepre-san kullanımı ve inaktif yaşam obeziteye de neden olabilmektedir.^{45,49}

Hastanın tıbbi öyküsü (ilaç, diyet, tanı), labora-tuvar bulguları, fiziksel muayene, vücut kompozis-yonu, potansiyel disfajinin tespiti değerlendirilip, bireysel enerji-besin ögesi gereksinimine yönelik bes-lenme programı diyetisyen tarafından planlanmalı-dır.²¹ **Tablo 3**'te MS hastalığında görülen beslenme sorunları incelenmiştir.

TABLO 3: MS hastalığına bağlı beslenme sorunları. ^{16,34,38,48,49}

Beslenme sorunları	Nedeni	Öneri
Malnütrisyon	İştahın azalması Disfaji Kororbidite hastalık varlığı Bazı ilaçlar Görme bozukluğu Kas spazmına bağlı öğün hazırlayamama Tat alma duyusunda azalma Demans	Hacmi küçük ama yüksek enerji içeren besinleri içeren diyet programı uygulanmalıdır. Vücut ağırlığı denetimi yapılmalıdır. Beslenme programı hastanın gereksinimleri ve medikal öyküsü analiz edildikten sonra hazırlanmalıdır. Öğünlerin hazırlanmasında pratik olacak besinler tercih edilebilir. Oral alım yetersizliğinde; oral alım ve enteral ürün kombinasyonu uygulanabilir.
Disfaji	Kraniyal sinir hasarı Yutma bozuklukları	Yumuşak besinler tercih edilmelidir. Besinlerin blenderize edilmesi önerilebilir. Katı besinlerden yumuşak veya püre hâlindeki besinlere, zaman içinde ise aspirasyondan korunmak için yoğun sıvıların işlenmesine geçmek gerekebilmektedir. Sıvı besinler azaltılmalıdır.
Obezite	İnaktif yaşam İlaçların yan etkisi Steroid kullanımı Yetersiz enerji harcanması Antidepresan kullanımı Bası yarası Hastanın yatağa bağımlı olması Uyku sorunları	Düzenli vücut ağırlığı denetimi yapılmalı ve hastanın optimal vücut ağırlığına göre beslenme programı hazırlanmalıdır. Doymuş yağ asidi alım miktarının azaltılması, bunun yerine bitkisel yağ tercihinin artırılması gerekmektedir.
Vitamin ve mineral eksikliği	Güneş ışığına yetersiz maruz kalma İştahın azalmasına bağlı yetersiz besin tüketimi Gastrointestinal sistem problemleri Besin-ilaç etkileşimi Disfaji Obezite Tat alma duyusunda azalma Bağırsak disfonksiyonu Malabsorpsiyon Malnütrisyon	Optimal beslenme programı hazırlanmalıdır. Güneş ışığı alımı artırılmalıdır. Hekim ve diyetisyen kontrolünde besin takviyesi kullanılabilir.
Osteoporoz	Steroid kullanımı Antidepresan kullanımı Yetersiz kalsiyum alımı D vitamini yetersizliği	Düzenli egzersiz yapılmalıdır. Beslenme programında süt ve süt ürünlerine, D vitamini açısından zengin olduğu için yağlı balık gibi besinlere yer verilmelidir. Uygun saatlerde güneş ışığı alınmalıdır.
Konstipasyon	Gastro-kolik refleksinin azalması İnaktif yaşam Farmakolojik tedavi Bağırsak disfonksiyonu	Su alımı artırılmalıdır (~2 litre). Fakat MS hastalarında nöronal mesaneye bağlı idrar tutamama, sık idrara çıkma gibi bulgular yaygındır. Bu sebeple sıvı tüketimini saatlere yaymak ve yatmadan önce kısıtlamak yardımcı olabilir. Posa alımı artırılmalıdır.
Besin alerjisi	Anormal jejunal mukoza	Bireylerin medikal öykülerine göre laktöz ve/veya gluten testi uygulanabilir. Bireyin alerjik durumu değerlendirilmeli, intolerans gelişen besin ve besin öğeleri kısıtlanmalı ve/veya elimine edilmelidir.

MS: Multipl skleroz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

MS hastalığı, inflamasyon ve nörodejeneratif süreçlerin paralel ilerlediği bir hastalıktır. Hastalığa özgü gerçekleşen inflamatuvar süreç; immün hücre farklılaşmasına ve proinflamatuvar sitokin salınımına neden olarak oksidatif stres, ROS, RNS ve serbest radikal sekresyonunu artırarak, hücrel savunma ve antioksidan mekanizmayı olumsuz etkilemektedir. MS hastalığının patogeneğinde ve hastalık yükünün azaltılmasında beslenmenin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. MS ve inflamatuvar hastalıklarda diyet antioksidan kapasitesinin önemli olmasının nedeni; oksidatif stresin, inflamatuvar sürecin en önemli bileşenlerinden biri olduğu, miyelinin degradasyonuna ve aksonal hasara yol açtığı gözlemlenmektedir. D vitamini, B₁₂ vitamini, A vitamini, selenyum, magnezyum, demir gibi vitamin ve mineraller inflamatuvar belirtilerde azalmaya, miyelin ve aksonal harabiyetinin azaltılmasında, miyelin kalınlığının temizlenmesinde, nöral hücre farklılaşması ve demiyelinizasyon sürecini regüle etmeye yardımcı olabileceği birçok çalışmanın ortak görüşüdür. Probiyotik ve koenzim Q10 gibi biyoaktif bileşenler, depresif bulgular ve engellilik gibi parametreler üzerinde umut vermektedir. Linoleik asit, nöks ve relaps sayısı üzerinde olumlu yönde etki gösterdiği için farmakolojik tedaviye ek olarak hekim ve diyetisyen kontrolünde önerilmektedir. Ayrıca omega-6 yağ asidi MS hastalarında yetersiz olabilir, bu durum çuha çiçeği yağı ile kontrol altına alınmaktadır. Genel olarak, sağlıklı beslenme müdahalesinin; hastaların mental ve fiziksel engelliliği azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı, oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan enzim sekresyonunu artırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Optimal beslenmenin, inflamatuvar süreci indirgeyerek hastalık seyri ve prognoz üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen MS

hastalığında kanıtlanmış bir beslenme modeli ve besin ögesi bulunmamaktadır. Hastaların beslenme programı hazırlanırken; medikal öykü, fiziksel durum, yorgunluk, bilişsel fonksiyon, mide bulantısı, diyare, bası yaraları, disfaji, ilaç tedavisi ve ilaç-besin etkileşiminin incelenmesi oldukça önemlidir. Ayrıca MS hastalığına bağlı malnütrisyon, obezite, vitamin-mineral yetersizlikleri, konstipasyon, diyare, besin alerjileri, osteoporoz, disfaji gibi beslenme sorunları oluşabilir. Diyetisyenlerin, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması ve olası besin ögesi yetersizliğinin önlenmesi açısından beslenme durumlarını değerlendirmeleri, izlemeleri ve gerekli durumda müdahale etmeleri büyük önem taşımaktadır. MS hastalığına yönelik görülen beslenme sorunlarının sıklığı, tıbbi beslenme tedavisinin oluşturulması ve MS ile besin öğelerinin olası ilişki ve mekanizmaların kanıtlanması için yüksek popülasyon içeriğine sahip kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çift kör deneysel çalışmalara ve metaanaliz çalışmalarına gereksinim vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Özenoğlu A, Sökülmöz P. Nörolojik hastalıklarda beslenme tedavisi. Alphan Tüfekçi E. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. 4. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2014. p.773-9.
- Akturan S, Gümüş B, Özer Ö, Balandız H, Erenler AK. TÜİK verilerine göre Türkiye'de 2009 ve 2016 yılları arasındaki ölüm oranları ve nedenleri [According to TUIK data, mortality rates and causes between 2009 and 2016 in Turkey]. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2019;11(1):9-16. [Crossref]
- Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Adv Nutr*. 2017;8(3):463-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Adamczyk B, Adamczyk-Sowa M. New insights into the role of oxidative stress mechanisms in the pathophysiology and treatment of multiple sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1973834. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. [Crossref] [PubMed]
- Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):132-41. [Crossref] [PubMed]
- Habek M, Hajsak I, Brinar VV. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(7):616-20. [Crossref] [PubMed]
- Demir A, Yıldız E. Multiple skleroz ve beslenme [Multiple sclerosis and nutrition]. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2015;7(3):144-8. [Link]
- Armon-Omer A, Waldman C, Simaan N, Neuman H, Tamir S, Shahien R. New insights on the nutrition status and antioxidant capacity in multiple sclerosis patients. *Nutrients*. 2019;11(2):427. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Miller ED, Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Bijak M. A review of various antioxidant compounds and their potential utility as complementary therapy in multiple sclerosis. *Nutrients*. 2019;11(7):1528. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mezzaroba L, Simão ANC, Oliveira SR, Flauzino T, Alfieri DF, de Carvalho Jennings Pereira WL, et al. Antioxidant and anti-inflammatory diagnostic biomarkers in multiple sclerosis: a machine learning study. *Mol Neurobiol*. 2020;57(5):2167-78. [Crossref] [PubMed]
- Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jacques FH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2015;84(9):963. [Crossref] [PubMed]
- Efendi H, Kuşçu DY. Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. [Link]
- Öztürk S, Aytaç G, Kızılay F, Sindel M. Multiple skleroz [Multiple sclerosis]. *Akd Med J*. 2017;3(3):137-47. [Crossref]
- Karaağaç T, Erman E, Doğan H, Bayramoğlu A. Multiple skleroz beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar [Current approaches in multiple sclerosis nutritional treatment]. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;8(2):48-58. [Link]
- Salar B, Uz A. Omega yağ asitleri: biyolojik etkileri ve bitkisel kaynakları [Omega fatty acids: biological effects and plant sources]. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2021;41(3):196-211. [Crossref]
- AlAmmar WA, Albeesh FH, Ibrahim LM, Algindan YY, Yamani LZ, Khat-tab RY. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2021;24(7):569-79. [Crossref] [PubMed]
- Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *Br Med J*. 1978;2(6149):1390-1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tryfonos C, Mantzorou M, Fotiou D, Vrizas M, Vadikolias K, Pavlidou E, et al. Dietary supplements on controlling multiple sclerosis symptoms and relapses: current clinical evidence and future perspectives. *Medicines (Basel)*. 2019;6(3):95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ada PS, Ortiz, G, Paloma RM, Ana LB, Luis GO, Fermin PP. Relapsing remitting multiple sclerosis and its relationship with the immune system and oxidative stress. *Curr Immunol Rev*. 2018;14(1):15-23. [Crossref]
- Langer-Gould A, Black LJ, Waubant E, Smith JB, Wu J, Gonzales EG, et al. Seafood, fatty acid biosynthesis genes, and multiple sclerosis susceptibility. *Mult Scler*. 2020;26(12):1476-85. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(3):182-91. [Crossref] [PubMed]
- Abdelmaogood AK. Multiple sclerosis and vitamin D: is there a link in the multifactorial model? *Suez Canal University Medical Journal*. 2022;25(1):1-12. [Crossref]
- Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Ther*. 2018;7(1):59-85. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35-45. [Crossref] [PubMed]
- McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265(12):2893-905. [Crossref] [PubMed]
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125-35. [Crossref] [PubMed]
- Mimura LA, Chiuso-Minicucci F, Fraga-Silva TF, Zorzella-Pezavento SF, França TG, Ishikawa LL, et al. Association of myelin peptide with vitamin D prevents autoimmune encephalomyelitis development. *Neuroscience*. 2016;317:130-40. [Crossref] [PubMed]
- Křenek P, Benešová Y, Bienertová-Vašková J, Vašků A. The impact of five VDR polymorphisms on multiple sclerosis risk and progression: a case-control and genotype-phenotype study. *J Mol Neurosci*. 2018;64(4):559-66. [Crossref] [PubMed]
- Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:117-41. [Crossref] [PubMed]
- Rhead B, Bäämhielm M, Gianfrancesco M, Mok A, Shao X, Quach H, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*. 2016;2(5):e97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mortaş H, Karaçıl Ermumcu MŞ, Ayhan B, Akbulut G. Multiple Skleroz. Akbulut. G. Nörolojik Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi. 2. Baskı. Ankara: Nobel Kitabevi; 2016. p.118-28.
- Buhlaiqah S, Salih O, Ali F, Bunyan R, Harbi T, Ali EN. Vitamin B12 and its impact on multiple sclerosis type and severity. *J Neurol*. 2018;90(3):349-59. [Link]
- Li X, Yuan J, Han J, Hu W. Serum levels of Homocysteine, vitamin B12 and folate in patients with multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Int J Med Sci*. 2020;17(6):751-61. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wade DT, Young CA, Chaudhuri KR, Davidson DL. A randomised placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(3):246-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

38. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: a review. *Nutr Neurosci*. 2018;21(6):377-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Süzen A. Relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında kefir gıda takviyesinin serum sitokin seviyelerine etkisinin incelenmesi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Medipol Üniversitesi; 2018. Erişim tarihi: 21.11.2021 [[Link](#)]
40. Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, Azimi A, Seifar F. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2016;19(3):138-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Sanoobar M, Egtesadi S, Azimi A, Khalili M, Jazayeri S, Reza Gohari M. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2013;123(11):776-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Nunes ACF, Piuvezam G. Nutritional supplementation of vitamin A and health-related outcomes in patients with multiple sclerosis: a protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(25):e16043. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian MA, Nafissi S, Togha M, Beladi Moghadam N, et al. Impact of vitamin a supplementation on disease progression in patients with multiple sclerosis. *Arch Iran Med*. 2015;18(7):435-40. [[PubMed](#)]
44. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Hintzen RQ. Vitamin A is not associated with exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(1):34-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Nirooei E, Kashani SMA, Owraangi S, Malekpour F, Niknam M, Moazzen F, et al. Blood trace element status in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(1):13-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Tobore TO. Oxidative/nitroxidative stress and multiple sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2021;71(3):506-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Kamanlı B, Bilici S. Multipl sklerozlu hastalarda güncel diyet yaklaşımları [Current dietary approaches in patients with multiple sclerosis]. *Bes Diy Derg*. 2021;49(3):75-83. [[Crossref](#)]
48. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Mehrabani G, Aminian S, Mehrabani G, Rabie M. Dietetic plans within the multiple sclerosis community: a review. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;4(1):14-22. [[Crossref](#)]