



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA TIBBİ BESLENME
TEDAVİSİ VE PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN METABOLİK,
FONKSİYONEL VE PSİKOLOJİK DURUMA ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda KAYA

**Samsun
Haziran-2019**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA TIBBİ BESLENME
TEDAVİSİ VE PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN METABOLİK,
FONKSİYONEL VE PSİKOLOJİK DURUMA ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda KAYA

Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA

**Samsun
Haziran-2019**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Seda KAYA tarafından Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA danışmanlığında hazırlanan “**Multipl Skleroz Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Probiyotik Takviyesinin Metabolik, Fonksiyonel ve Psikolojik Duruma Etkisi**” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 18.06.2019 tarihinde yapılan sınav ile Beslenme Bilimleri Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Murat TERZİ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Hülya YARDIMCI, Ankara Üniversitesi

ONAY:

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

18./06/2019

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana destek veren, tezimi şekillendirmemde yardımcı olan ve katkı sağlayan tez danışmanım Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Sayın Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum akademik bilgi ve birikimlerini aktaran, tez çalışmalarım sırasında gerekli her türlü desteği, yardımı esirgemeyen tezimde büyük katkısı olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Murat TERZİ ve nöroloji polikliniğinde her türlü desteği sağlayan başta Öğr. Gör. Dr. Sedat ŞEN olmak üzere tüm ekibe,

Yüksek lisans eğitimim boyunca birikimlerini aktararak katkılarını esirgemeyen bölüm hocalarımızdan Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekan Yardımcısı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Alper TOKAY'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Arş. Gör. Zeynep UZDİL'e ve mesai arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana sevgi, destek ve dualarını bir an bile eksik etmeyen, akademik çalışmalarımnda hoşgörü ve sabırla yanımda olan bugünlere gelmemde büyük pay sahibi değerli babam Cengiz KAYA'ya, annem Fatma KAYA'ya kardeşlerim Emine KAYA'ya ve Celalettin KAYA'ya,

Son olarak çalışmama gönüllü katılarak tezime katkı sağlayan değerli Multipl Skleroz hastalarına, sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ VE PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN METABOLİK, FONKSİYONEL VE PSİKOLOJİK DURUMA ETKİSİ

Amaç: Multipl Skleroz (MS) hastalarına verilen tıbbi beslenme tedavisinin ve probiyotik takviyesinin metabolik, fonksiyonel ve psikolojik durum üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu klinik çalışma 50 MS hastası ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar Grup 1 (n=25) ve Grup 2 (n=25) olmak üzere ikiye ayrılarak iki ay boyunca Grup 1'e tıbbi beslenme tedavisi, Grup 2'ye tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi verilmiştir. Biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler müdahaleden önce ve sonra değerlendirilmiştir. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Yeme Tutum Testi-40 (YTT-40), Yaşam Kalitesi Formu (SF-36), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) hastalara hem müdahale öncesi hem de müdahale sonrası uygulanmıştır.

Bulgular: Müdahale sonrası Grup 1'de glukoz (p=0,048), total kolesterol (p<0,001) ve trigliserid (p=0,013) seviyelerinde; Grup 2'de total kolesterol (p=0,002) ve trigliserid (p=0,005) seviyelerinde anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Birinci grubun vücut ağırlığı (p=0,001), BKİ (p<0,001), bel çevresi (p=0,002), kalça çevresi (p=0,004), triceps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) (p=0,004) ve üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) (p=0,001) değerlerinde; ikinci grubun ise bel çevresi (p=0,015), TDKK (p<0,001) ve ÜOKÇ (p=0,005) değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür. İkinci grupta EDSS skoru anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,014). Gruplar arasında PUKİ toplam puanı (p=0,003) ve YTT-40 toplam puanı (p=0,038) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Birinci grupta (p=0,001) ve ikinci grupta (p=0,009) BDE toplam puanı anlamlı olarak azalmıştır.

Sonuç: Çalışma, MS hastalarında hem tıbbi besleme tedavisinin hem de probiyotik takviyesinin total kolesterol, trigliserid, EDSS, yeme tutumu, uyku kalitesi ve antropometrik ölçümler üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Beslenme; Multipl skleroz; Probiyotik; Uyku kalitesi; Yeme tutumu

Seda KAYA, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Haziran-2019

ABSTRACT

METABOLIC, FUNCTIONAL AND PSYCHOLOGICAL EFFECTS OF MEDICAL NUTRITION THERAPY AND PROBIOTIC SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of medical nutrition therapy and probiotic supplementation on metabolic, functional and psychological status in patients with multiple sclerosis (MS).

Material and Method: This clinical study was conducted among 50 MS patients. Patients were divided into two groups as Group 1 (n=25) and Group 2 (n=25). Group 1 received medical nutritional therapy Group 2 received medical nutritional therapy and probiotic supplementation for two months. Biochemical markers, anthropometric measurements were evaluated before and after the intervention. Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), Eating Attitude Test-40 (EAT-40), Quality of Life Form (SF-36), Beck Depression Inventory (BDI), Extended Disability Status Scale (EDSS) were applied to patients at the baseline and two months after the intervention.

Results: After the intervention, a significant difference was observed in the levels of glucose (p=0.048), total cholesterol (p<0.001) and triglyceride (p=0.013) in the first group and in the second group total cholesterol (p=0.002) and triglyceride (p=0.005) levels. In addition, after the intervention, a significant difference was observed in weight (p=0.001), body mass indeks (p<0.001), waist circumference (WC) (p=0.002), hip circumference (HC) (p=0.004), triceps skinfold thickness (TST) (p=0.004) and mid-upper arm circumference (MUAC) (p=0.001) in the first group and in the second group HC (p=0.015), TST (p<0.001) and MUAC (p=0.005) levels. Compared with the group 1, Group 2 intake improved EDSS (p=0.014), PSQI (p=0.003) and EAT-40 (p=0.038). Additionally, BDI decreased significantly in both groups (p=0.001 and p=0.009).

Conclusion: The study showed that both medical nutrition therapy and probiotic supplementation were effective on total cholesterol, triglyceride, EDSS, eating attitude, sleep quality and anthropometric measurements in patients with MS.

Keywords: Eating attitude; Multiple sclerosis; Nutrition; Probiotics; Sleep quality

Seda KAYA, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University-Samsun, June-2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklamalar
%	:Yüzde
cm	:Santimetre
dL	:Desilitre
E	:Erkek
g	:Gram
kg	:Kilogram
kkal	:Kilokalori
L	:Litre
K	:Kadın
m ²	:Metrekare
max	:Maksimum
mcg/ µg	:Mikrogram
mEq	:Miliekivalent
mg	:Miligram
min	:Minimum
mL	:Mililitre
mmol	:Milimol
n	:Katılımcı sayısı
ng	: Nano gram
p	:Anlamlılık düzeyi
r	:Korelasyon katsayısı
S	:Sayı
SS	:Standart sapma
<i>x</i>	:Ortalama

Kısaltmalar	Açıklamalar
ALA	:Alfa-Lipoik Asit
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AMPK	:Adenozin Monofosfat ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz

AP-1	:Aktivatör Protein
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BÇ	:Bel Çevresi
BDE	:Beck Depresyon Envanteri
BİA	:Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKİ	:Beden Kütle İndeksi
BMH	:Bazal Metabolizma Hızı
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	:Kan Üre Nitrojen Testi
ChREBP	:Karbonhidrat Duyarlı Element Bağlayıcı Protein
CIS	:Klinik İzole Sendrom
CRP	:C Reaktif Protein
DHA	:Dokosaheksaenoik Asit
DRI	:Diyetle Referans Alım Düzeyi
EAE	:Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit
EBV	:Epstein-Barr Virüsü
EDSS	:Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
EPA	:Eikosapentaenoik Asit
GF	:Germ Free
Gİ	:Gastrointestinal
GWAS	:Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HDL-K	:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HLA	:İnsan Lökosit Antijeni
HOMA-IR	:İnsülin Direnci Düzeyi
IgG	:İmmünglobülin G
IL-17	:İnterlökin-17
İMT	:İmmün-Modülatör
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
KÇ	:Kalça Çevresi
LDL-K	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LXR	:Karaciğer X Reseptörleri
MCH	:Majör Histokompatibilite Kompleks

MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	:Multipl Skleroz
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
MUFA:	:Tekli Doymamış Yağ Asitleri
n-3	:Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asidi
NAC	:N-Asetilsistein
NAFLD	:Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NF-kB	:Nükleer Transkripsiyon Faktörü-Kb
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
PPAR	:Peroksizom Proliferatör ile Aktifleştirilen Reseptör
PPMS	:Primer Progresif Multiple Skleroz
PUFA	:Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
PUKİ	:Pittsburg Uyku Kalite İndeksi
RA	:9-cis-Retinoik Asit
RIS	:Radyolojik İzole Sendrom
ROS	:Reaktif Oksijen Türlerinin
RRMS	:Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
RXR	:Retinoid X-Reseptörü
SF-36	:Yaşam Kalitesi Formu
SIRT	:Sirtuins Enzim Grubu
SPMS	:Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SREBP-1c	:Steroid Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein-1c
SREBP-2	:Steroid Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein-2
SYİ	:Sağlıklı Yeme İndeksi
TDKK	:Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı
TG	:Trigliserid
Th17	:T Yardımcı 17 Hücreleri
TK	:Total Kolesterol
Treg	:T Düzenleyici Hücreler
TSH	:Tiroid Stimulan Hormon
TÜİK	:Türkiye İstatistik Kurumu

ÜOKÇ	:Üst Orta Kol Çevresi
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
YTT-40	:Yeme Tutum Testi-40
yy.	:Yüzyıl



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1.GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
1.3. Araştırmanın Soruları.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Multipl Skleroz.....	4
2.1.1. Multipl Skleroz Tarihçesi	4
2.1.2. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi	6
2.1.4. Multipl Skleroz Patolojisi.....	9
2.1.5. Multipl Sklerozun Klinik Belirti ve Bulguları.....	12
2.1.6. Multipl Skleroz Klinik Seyir Tipleri	14
2.1.7. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri.....	15
2.1.8. Multipl Skleroz Tedavisi	16
2.2. Multipl Sklerozda Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	17
2.3. Sağlıklı Yeme İndeksi	24
2.4. Probiyotiklerin Tanımı ve Etki Mekanizması	25
3. MATERYAL VE METOT	32
3.1. Materyal	32
3.1.1. Araştırmanın Örnekleme, Yeri ve Zamanı	32
3.1.2. Araştırmanın Etik Kurul ve Çalışma İzni	34
3.1.3. Araştırma Verilerinin Toplanması.....	34

3.2. Metot	34
3.2.1. Araştırmanın Genel Planı	34
3.2.2. Veri Toplama Araçları	35
3.2.3. Biyokimyasal Parametreler	36
3.2.4. Hastaların Antropometrik Ölçümleri	37
3.2.5. El Kavrama Gücünün Değerlendirilmesi	41
3.2.6. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi	41
3.2.7. Yeme Tutum Testi-40	44
3.2.8. Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36)	44
3.2.9. Beck Depresyon Envanteri	46
3.2.10. Genişletilmiş Özürülük Durum Ölçeği (EDSS)	46
3.2.11. Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi	47
3.2.12. Sağlıklı Yeme İndeksi Puanının Hesaplanması	47
3.2.13. Verilerin İstatistiksel Analizi	49
4. BULGULAR	51
4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	51
4.2. Hastaların Biyokimyasal Bulguları	53
4.3. Hastaların Bazı Antropometrik Ölçüm ve Vücut Bileşimleri	58
4.4. Hastaların EDSS skoru	61
4.5. Hastaların PUKİ, YTT-40, SF-36 ve BDE Ölçek Puanları	62
4.6. Hastaların Besin Tüketim Durumları	81
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	103
KAYNAKLAR	110
EKLER	142
ÖZGEÇMİŞ	166

1.GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronal demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla karakterize, sıklıkla ataklar halinde seyreden etiyolojisi net bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve immünolojik etmenlerin rol oynadığı multifaktöriyel ve geri dönüşümsüz kronik bir hastalıktır (Brownlee ve ark., 2017; Mirza ve Mao-Draayer, 2017). Kronik hastalıklar dünyada en önemli sağlık sorunu olarak ele alınmaktadır. Kronik hastalıklar; fiziksel, ruhsal, sosyal ve ekonomik yönden bireyi etkilemekte ayrıca hastalık sürecine bağlı ortaya çıkan değişim ve kayıplar bireyin yaşam kalitesini düşürmektedir. Özellikle üretken genç ve yetişkin kadınlarda görülen (20 ila 40 yaş arası), sakatlıklara yol açan MS hastalığının; 2013 MS atlası verilerine göre dünyada 2,3 milyon, ülkemizde ise yaklaşık 35 bin bireyi etkilediği tahmin edilmektedir (Özakbaş, 2011; Browne ve ark., 2014).

Hastalık riskinin yaklaşık üçte birinden sorumlu olduğu düşünülen genetik varyasyonla birlikte çevresel koşullar ve yaşam tarzı da hastalıkta etkili faktörler arasında yer almaktadır. Baskın bir çevresel risk faktörü bulunmadığından, MS'nin periferde mi yoksa MSS'de mi başladığı konusunda belirsizlikler bulunmaktadır. Multipl sklerozun periferik modellerinde, patojenik T hücreleri aktive edilip daha sonra lenf düğümlerine salınmaktadır. Drenaj lenf düğümlerinden, bu patojenik T hücreleri, dolaşıma girebilmekte ve otoreaktif B hücreleri monositler ile etkileşim halinde MSS'ye geçebilmektedir. Otoreaktif lenfositlerin artmasının, MSS hasarında ikincil etken olduğu öne sürülmektedir. Ek olarak, otoreaktif B hücreleri parankimde ve beyin omurilik sıvısında bulunabilmektedir (Beecham ve ark., 2013; Dendrou ve ark., 2015). Bu otoreaktif B hücreleri, MS hastalarında yaş ile birlikte artış eğiliminde olan antikör salgılamaktadır. İnflamasyon, otoreaktif lenfositlerin primer bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Bu tepkiler aksonal hasara neden olmakta ve potansiyel olarak devam eden kronik nörodejeneratif süreci tetikleyebilmektedir. T yardımcı 17 (Th17) hücreleri aracılığı ile miyelin kılıfta hasar oluşabilmektedir. Etektör T hücreler ile T düzenleyici hücreler (Treg) arasındaki dengesizlik MS ile karakterize pro-inflamatuar durumlara yol açmaktadır. Th17 hücrelerinin artan seviyeleri pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler salgılamaktadır. Azalan ve işlevsiz Treg'ler, Th17

hücrelerini kontrol altında tutamamakta ve miyelin hasarına neden olabilmektedir (Danikowski ve ark., 2017).

İnflamatuvar ve oksidatif yolların MS patolojisinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Çevresel faktörler arasında yer alan beslenmenin MS ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Bagur ve ark., 2017; Armon-Omer ve ark., 2019). Ayrıca son deneysel ve klinik çalışmalar, MS hastalarında intestinal mikrobiyal dengesizliklerin varlığını göstermektedir (Kirby ve Ochoa-Reparaz, 2018). Beslenmenin ve probiyotiklerin kronik hastalıklar ve inflamasyon üzerinde olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Fleming ve arkadaşları, MS hastalarına verilen probiyotik takviyesinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve immünolojik faktörler üzerinde etkili olduğunu saptamıştır (Fleming ve ark., 2011). Başka bir klinik çalışmada, MS hastalarında probiyotik takviyesinin depresyon durumu, genişletilmiş özürlülük durumu (EDSS), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve anksiyete durumu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Kouchaki ve ark., 2017). Majör depresif bozukluğu olan hastalara verilen probiyotik takviyesinin depresyon durumu ve metabolik parametreler üzerinde yararlı olduğu belirtilmiştir (Akkasheh ve ark., 2016). Ayrıca şizofreni hastalarında probiyotik takviyesinin psikiyatrik belirtilerde iyileşme sağladığı saptanmıştır (Dickerson ve ark., 2014). Belirtildiği gibi deneysel kanıtlar ve klinik veriler, intestinal mikrobiyotanın otoimmüniteyi düzenleyen önemli bir faktör olduğunu kanıtlamaktadır. Beslenme ve takviyeler ile intestinal mikrobiyotanın düzenlenebilmesinin, hastalığın semptomlarını yönetmenin yanı sıra hastalığın ilerlemesine bağlı düşük yaşam kalitesini de arttıracakı düşünülmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Multipl skleroz hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesinin metabolik (biyokimyasal parametreler), fonksiyonel (uyku durumu, yeme tutumu, yaşam kalitesi, özürlülük durumu) ve psikolojik durum (depresyon) üzerine etkisini araştırmak.

İkincil amaç: Müdahale öncesi MS hastalarında besin tüketim kaydı olarak diyet kalitesini araştırmak.

1.3. Araştırmanın Soruları

1. Multipl skleroz hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesi biyokimyasal parametreleri ve EDSS skorunu etkiler mi?
2. Multipl skleroz hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesi antropometrik ölçümler, depresyon, uyku durumu, yeme tutumu, yaşam kalitesi üzerinde etkili midir?
3. Multipl skleroz hastaları tıbbi beslenme tedavisi almadan önce sağlıklı yeme indeksine göre iyi diyet kalitesine sahip midir?



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz; aktif bağışıklık hücreleri, astrositler ve mikroglia gibi hücreleri içeren başta beyaz cevher lezyonları ile karakterize edilen ilerleyen aşamalarında demiyelinizasyonun neden olduğu geri dönüşümsüz hasar ve nörolojik semptomlarla seyreden kronik, otoimmün, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Markowitz, 2013; Wingerchuk ve Carter, 2014; Dendrou ve ark., 2015; Brownlee ve ark., 2017).

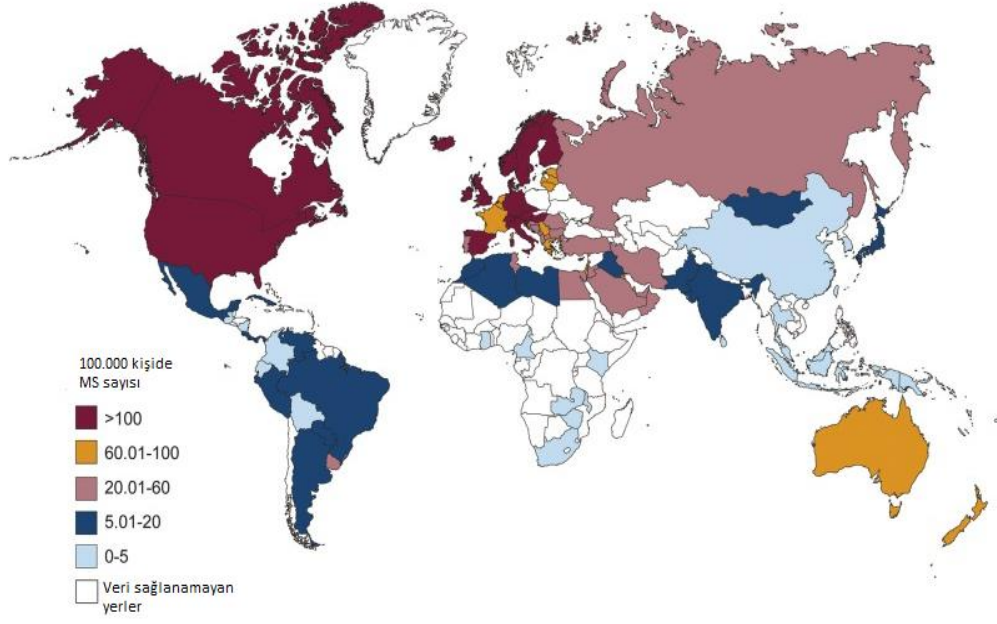
2.1.1. Multipl Skleroz Tarihçesi

Multipl skleroz ile ilgili ilk bildiri Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından 1824 tarihinde yayınlanmıştır (Ollivier, 1824). Hastalığın patolojik tablosu ile ilgili bulgulardan Robert Carswell 1838'de, Cruveilhier 1842'de bahsetmiştir. İlk histolojik çalışmalar ise 1863 yılında Eduard Rindfleisch tarafından yapılmıştır. Jean Martin Charcot, 1868'de Paris Salpetriere Hastanesi'nde takip ettiği 33 vakayı klinik ve nöropatolojik olarak inceleyerek hastalığı Fransızca "Sclerose en plaque disseminee" olarak isimlendirmiştir (Confavreux ve ark., 2005). On dokuzuncu yüzyılın (yy.) başlarında klinikte nörolojik olarak vaka bildirimini şeklinde sunulan hastalık; 19. yy. ın sonu 20. yy. ın başında sık görülmeye başlanmıştır ve MS için Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde farklı isimler kullanılmıştır. Günümüzde Dünya'nın her yerinde kullanılan "Multipl Skleroz" isminin kaynağı Douglas Mc Alpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından yazılan "Multiple Sclerosis" adlı kitaptır (Victor ve ark., 2000; Confavreux ve ark., 2005).

2.1.2. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi

Multipl sklerozun epidemiyolojisi, genetik ve çevresel faktörlerin değerlendirmesini içermektedir. Farklı popülasyonların karşılaştırmalı çalışmaları, coğrafya ve etnik kökene göre değişkenlik gösteren prevalans ve insidans oranlarını ortaya koymaktadır (Howard ve ark., 2016). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MS'nin 2008 yılında, dünya çapında yaklaşık 1,3 milyon insanı etkilediğini, 2013'te ise bu sayının artarak 100 binde 73'e ulaştığını bildirmiştir. Multipl skleroz atlasının verilerine göre; 2008'de 2,1 milyon olan MS hasta sayısı 2013'te 2,3 milyona yükselmiştir (Browne ve

ark., 2014). Ülkemizde ise ortalama 35 bin MS hastası olduğu bildirilmiştir (Kankaya ve ark., 2016).



Şekil 1. Multipl sklerozun 2013 yılı global prevalansı (Browne ve ark., 2014'ten uyarlanmıştır)

Multipl skleroz dünyanın tüm bölgelerinde aynı sıklıkla gözlemlenmemektedir. Görülme sıklığına göre prevalansı 100/100.000'den fazla olanlar yüksek riskli bölgeler (Kuzey ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail); prevalansı 5-29/100.000 arasında olanlar orta riskli bölgeler [Güney Avrupa, Güney Amerika, Avustralya'nın kuzeyi, Güney Akdeniz ve Güney Afrika (beyazlar)]; prevalansı 5/100.000'den daha az olanlar ise düşük riskli bölgeler (Asya, Karayipler, Meksika, Güney Amerika'nın kuzeyi, Venezüella ve Kolombiya) olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 1) (Koch-Henriksen ve Sorensen, 2010). Prevalans olarak örnek verilecek olursa Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yüksek (sırasıyla 100.000'de 140 ve 108), Sahra Altı Afrika ve Doğu Asya'da en düşük (sırasıyla 100.000'de 2,1 ve 2,2) düzeyde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu bölgelerin kendi içinde de prevalansı önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Örneğin, Avrupa'da en yüksek prevalans İsveç'te (100.000'de 189), en düşük Arnavutluk'ta (100.000'de 22) olduğu saptanmıştır. Multipl skleroz sıklığının enlemlere göre de değiştiği, genel olarak her iki yarım kürede ekvatorдан uzaklaştıkça arttığı bildirilmektedir. Örneğin, MS prevalansının orta riskli

bölgeler olarak değerlendirilen Güney Amerika ve Arjantin'de 100.000'de 18, düşük riskli ülke olarak değerlendirilen Ekvator'da ise 100.000'de 3,2 olduğu tahmin edilmektedir (Evans ve ark., 2013).

Multipl skleroz hastalığı, ırka göre farklılık göstermekle birlikte beyaz ırkta Afrika kökenlilere kıyasla daha sık görülmektedir. Ancak bu durumun esas nedeninin Afrika kıtasındaki tanıya dönük donanım yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (WHO, 2008). Ülkemizde MS görülme oranının Asya ve Orta Doğu ülkelerine göre yüksek, Avrupa ülkelerine göre düşük olduğu tahmin edilmektedir (Eraksoy ve ark., 2013).

Hastalığın başlangıcının, belirtilerden daha önce olduğu varsayılmakla birlikte MS semptomları hastaların yaklaşık üçte ikisinde 20-40 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. MS'nin pik yaptığı insidans 30-33 yaşları olup 12 yaş altında ve 55 yaş üstünde nadir görülmektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MS'nin kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2-3 kat daha fazladır (Greer ve McCombe, 2011).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre, mortalite nedenleri arasında sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları %4,92'lik oranla beşinci sırada yer almaktadır (TÜİK, 2017). MS, sakat bırakan hastalıklar arasında birinci sırada olmakla birlikte MS nedeni ile hayatını kaybedenlerin sayısı 2010'da 120, 2012'de 140, 2013'te 150 kişi olarak tespit edilmiştir (TÜİK, 2013).

2.1.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi

Yapılan pek çok klinik çalışmada farklı bulguların saptanması MS'nin kesin nedeninin anlaşılmasına sebep olmaktadır. Enlem, ten rengi, göç, D vitamini düzeyi, beslenme, sigara, toksinlere maruz kalma, stres, mikoplazma pnömonisi gibi bakteriyel enfeksiyonlar ve hatta Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi spesifik viral enfeksiyonların içinde yer aldığı pek çok genetik ve çevresel faktörün hastalığı etkileyebileceği düşünülmektedir (Wagner ve ark., 2004; Greer ve McCombe, 2011; Riccio ve Rossano, 2015; Degelman ve Herman, 2017; Pierrot-Deseilligny ve Souberbielle, 2017).

Genetik olmayan faktörlerin genel olarak immünolojik heterojeniteye genetik faktörlerden daha büyük bir katkısı olmasına rağmen, MS'nin çevresel belirleyicilerinin

aydınlatılmasında nispeten daha az bir ilerleme kaydedilmiştir (Belbasis ve ark., 2015; Brodin ve ark., 2015).

Güneş ışığından yararlanmanın ve D vitamininin MS ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (Wingerchuk, 2011; Simpson ve Van der Mei, 2019). Multipl skleroz prevalansı ve insidansında önemli bir faktör olan enlem gradyanı tanımlandığında D vitamininin, MS riski ve klinik seyri ile güçlü ve tutarlı bir ters ilişkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Simpson ve ark., 2018). Multipl skleroz hastalarının çoğu nispeten düşük serum D vitamini seviyelerine sahip olmakla birlikte, zaman içinde hastalarda D vitamini düzeylerinin azaldığı görülmüştür (Simpson ve ark., 2018). Bazı çalışmalarda, mevsimsel değişikliklere bağlı güneş ışınlarından az yararlanan aylarda daha yüksek tekrarlama oranlarının olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hem sağlıklı kontrollerle hem de diğer MS hastalarıyla kıyaslandığında aktif hastalık döneminde olan MS hastalarının daha düşük D vitamini düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Yetişkin ve pediatrik başlangıçlı MS hastalarında düşük D vitamini düzeyi daha yüksek tekrarlama oranları ve daha fazla klinik semptomlar ile ilişkilendirilmiştir (Simpson ve ark., 2010; Smolders ve ark., 2010).

Cinsiyetin; klinik seyir, semptomlar ve hastalığın ciddiyeti üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Tomassini ve Pozzilli, 2006; Nussinovitch ve Shoenfeld, 2012). Multipl skleroz insidansının ve prevalansının artmasında, kadın/erkek (K/E) oranının artmasının da etkili olduğu bildirilmektedir (Debouverie ve ark., 2007; Alonso ve Hernan, 2008; Krokki ve ark., 2011; Cordeau ve Courtois, 2014). Relapsing-remitting MS (RRMS) başlangıçta daha genç yaşlarda ve kadınlarda erkeklere göre daha fazla (K/E: 2,2) görülürken, primer progresif MS (PPMS) ileri yaşlarda ve kadınlarda daha az görülmektedir (Miller ve Leary, 2007; Sumelahti ve ark., 2014). Ek olarak, geç hastalık başlangıcı olan motor semptomların ve bilişsel bozukluğun, erkek cinsiyeti ile daha çok ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kingwell ve ark., 2013). Şimdiye kadar bildirilen kanıtlar seks hormonlarının immüno-modülatör etkinlikleri aracılığı ile cinsiyet faktörünün rolünü açıklamaktadır (Elloso ve ark., 2005; Airas, 2015; Christianson ve ark., 2015; Laffont ve ark., 2015).

Genetik etki ve çeşitlilik, MS için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Stokastik olaylar ve çevresel faktörler ile birlikte hastalığın genetik olarak duyarlı bireylerde ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde (%24-30), çift

yumurta ikizlerine (%3-5) göre MS görülme sıklığının daha yüksek olması bunu desteklemektedir (Fagnani ve ark., 2015). Yapılan çalışmalar, ailesinde MS tanısı olan bireylerde yatkınlığın %20 arttığını göstermektedir (Dobson, 2013). Multipl sklerozda genetik etki, insan lökosit antijeni (HLA) genini kodlayan kromozom 6 üzerindeki majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesi ile ilişkilendirilmektedir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS-Genomewide association studies) ortaya çıkması ile birlikte, 100'den fazla farklı genetik bölge, MS ile ilişkili olarak tanımlanmıştır ve genetik varyasyon, genel hastalık riskinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Bu nedenle MS'deki genetik çalışmalar, nadir bulunan varyantları, ortak varyantları, epigenetikleri, gen-gen etkileşimlerini ve gen-çevre etkileşimlerini araştırmak için genin çeşitli yönlerine odaklanmaktadır (Beecham ve ark., 2013).

Multipl sklerozun patolojisinde ve etiyolojisinde birçok enfeksiyonun önemli olduğu ileri sürülmektedir. Otoimmün bir hastalık olan MS'nin, genetik olarak yatkın bireylerde mikroorganizmalar tarafından tetiklenebileceği öne sürülmektedir. Herpes ve rotavirüs enfeksiyonunun MS gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Lycke, 2017). Ayrıca EBV, MS ile ilişkilendirilmektedir (Haahr ve ark., 1995).

Göç çalışmaları, nüfusun kısa sürede çevresini değiştirdiği doğal bir deneyi temsil etmektedir ve MS'nin etiyolojisinin aydınlatılmasında etkili olmaktadır (Grytten ve ark., 2015). Kurtzke ve arkadaşları 1970'te daha önce Kuzey Avrupa'dan Güney Afrika'ya göç etmiş göçmenler arasında MS prevalansının göç sırasındaki yaşa göre değiştiğini belirtmişlerdir. On beş yaşın altında göç edenler ile beyaz ırk arasında prevalansın aynı olduğu, 15 yaş üstünde göç edenler de ise anavatanları ile prevalansın benzer olduğu saptanmıştır. Bu durum, 15 yaşından önceki yaşam süresinin muhtemelen hassas bir dönemin göstergesi olduğu ayrıca iki bölgede değişen çevresel risklerin hastalık riski için önemli olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Benzer bulgular, hem düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göçlerde hem de ülke içi göçlerde belgelenmiştir (Kurtzke ve ark., 1985; Elian ve ark., 1990; Berg-Hansen ve ark., 2015).

Genetik olarak duyarlı kişilerde, adölesan dönemdeki yaşam tarzı farklılıkları MS ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda hem obezitenin hem de vardiyalı çalışmanın MS riskini arttırdığı bildirilmektedir (Hedstrom ve ark., 2011; Hedstrom ve ark., 2012).

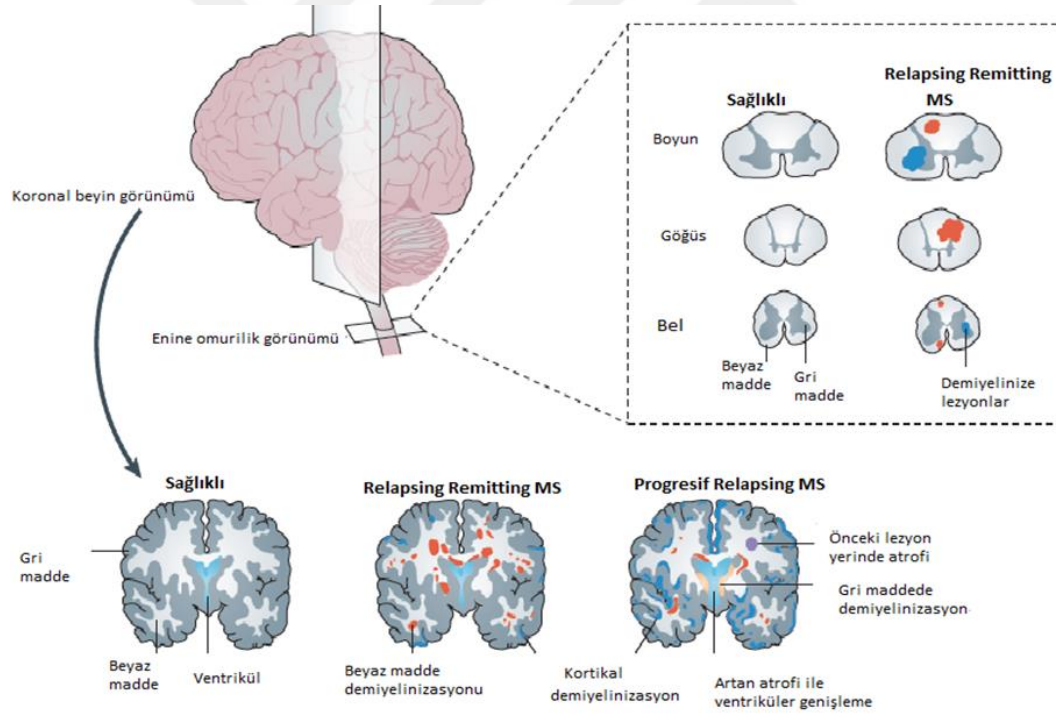
Sigara ve pasif sigara içiciliği de MS için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır ve sigara içmeyenlere göre sigara içenlerin MS gelişiminde göreceli risk oranı yaklaşık 1,5 olarak saptanmıştır (Hedstrom ve ark., 2009; Hedstrom ve ark., 2016). Ayrıca genel popülasyonda sigara içmenin MS risk faktörleri arasında önemli yer tuttuğu bildirilmiştir (Belbasis ve ark., 2015; Ascherio ve Munger, 2016). Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde, mevcut sigara içiciliği ile geçmişte sigara içmiş olma arasında önemli bir fark varken, sigara içmeyenlere kıyasla mevcut sigara içimi %83 oranında, geçmiş sigara içimi %58 oranında artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Sadece birkaç çalışma, pasif sigara içiciliği ile MS riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir ve son yapılan bir meta-analizde, sigara içmeyenlere kıyasla %24'lük bir risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (Ramagopalan ve ark., 2013; Hedstrom ve ark., 2014). Ayrıca bir diğer meta-analiz çalışmasında sigara içen erkeklerde sigara içen kadınlara göre MS riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Zhang ve ark., 2016).

Ghadirian ve arkadaşları ilk olarak 1998'de vücut ağırlığı ile MS arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve daha yüksek beden kütle indeksinin (BKİ) daha yüksek MS riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Ghadirian ve ark., 1998). Ancak, MS hastaları sağlıklı kontrollere göre daha az vücut ağırlığı kazanmaya meyilli olduklarından, hastaların tanı anında vücut ağırlıklarını bildirmeleri istendiğinde, bulguların ters nedenselleşmeye eğilimli olabileceği gözlemlenmiştir. Prospektif olarak incelenen iki kohort çalışmada hemşireler, obez olduğu rapor edilen katılımcılarda (BKİ \geq 30 kg/m²) iki kat artmış MS riski saptamıştır (Nortvedt ve ark., 2005; Munger ve ark., 2009).

2.1.4. Multipl Skleroz Patolojisi

Hastalığın patolojisi 19. yy. da periventriküler bölgeyi, ponsları ve omuriliği etkileyen “sklerozlanmış plaklar” olarak tanımlanmıştır ve hem sinyal iletimi hem de nöronların korunması için nöronal aksonu çevreleyen miyelin tabakasının bozulması veya seçici kaybı ile karakterize olduğu belirtilmiştir (Pearce, 2005). Genel olarak MS patolojisi, beyin ve omuriliğin plak ve lezyonlar olarak adlandırılan miyelin kılıf ve oligodendrositlerin kaybına işaret eden beyaz ve gri cevherdeki demiyelinize alanlar ile karakterize edilmektedir. Akson ve nöronlar çoğunlukla MS'nin erken evrelerinde korunsada ilerleyen evrelerinde hastalığa bağlı kademeli nöroaksiyonel kayıplar, beyin atrofisi ve ventriküler genişlemeler görülmektedir (Popescu ve Lucchinetti, 2012;

Lassmann, 2014). Lezyonlar MSS boyunca gözlenmektedir ve tipik olarak miyelinli dokudan keskin bir sınırla ayrılmış demiyelinize bir çekirdek ile karakterize edilmektedir (Frohman ve ark., 2006). Beyaz cevher lezyonları genel olarak akut aktif lezyonlar, kronik aktif lezyonlar ve kronik inaktif lezyonlardan oluşmaktadır. Akut aktif lezyonlar, klinik ataklar için patolojik substratı temsil eden akut ve RRMS evrelerinde dört farklı örüntü olarak görülmektedir (Lucchinetti ve ark., 2000; Popescu ve ark., 2013). Kronik aktif lezyonlar çoğunlukla hastalığın ilerlemesine katkıda bulunurken, kronik aktif olmayan plaklar toplam demiyelinizasyonu temsil etmektedir. Akut lezyonlar kronik inaktifliğe ilerledikçe inflamasyon azalmaktadır, makrofajlar ve mikroglia yavaş yavaş kaybolmaktadır, astrogliazois daha belirgin şekilde oluşmaktadır. Gri cevher lezyonları ise, bazı bölgelerde aktive edilmiş mikroglia ve az lezyonlu infiltrasyon varlığına sahip küçük, fokal, demiyelinize lezyonlardan oluşmaktadır (Şekil 2) (Prineas ve ark., 2001; Popescu ve Lucchinetti, 2012).



Şekil 2. Beyaz ve gri maddede oluşan demiyelinizasyon (Dendrou et al., 2015'ten uyarlanmıştır)

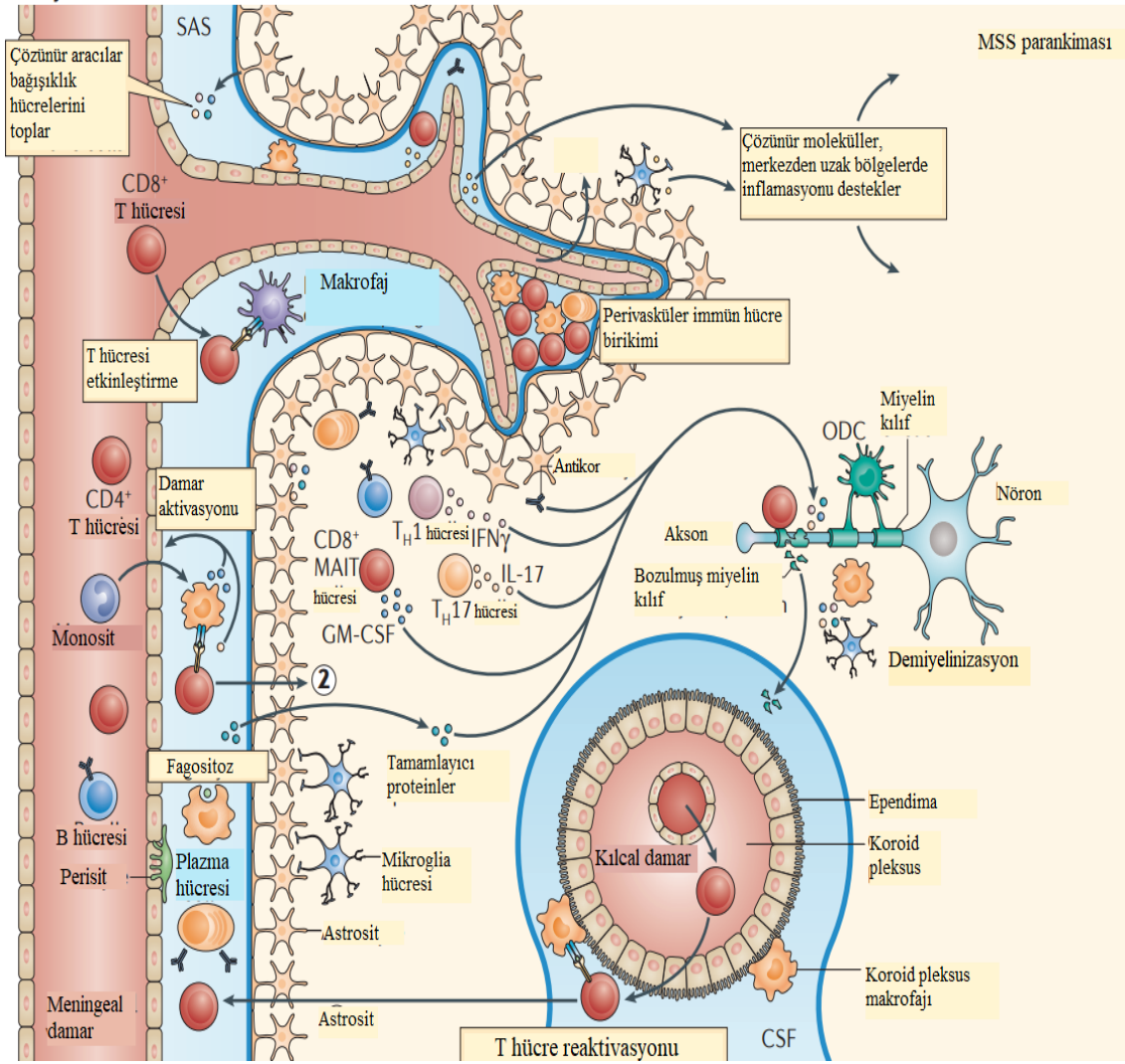
Multipl sklerozda "Mylein basic protein" ya da diğer miyelin proteinler; periferik T hücreleri, virüsler, infeksiyöz ajanlar veya çevresel faktörlerin etkisi ile aktive edilmektedir. Aktif T hücreleri kan-beyin bariyerini (KBB) geçerek MSS'ye

girmektedir. Bu süreçte adhezinler, selektinler, integrinler ve matriks metalloproteinazlar dâhil olmak üzere çeşitli moleküller oluşmaktadır. En erken bulgular arasında KBB devamlılığının lokalize kaybı yer almaktadır. Merkezi sinir sistemine geçtikten sonra aktif T hücreleri, sitokinler ve kemokinler gibi immün medyatörlerin sekresyonu ile oligodendrositlerin kaybı, miyelin kılıfın hasar görmesi ve akson dejenerasyonu ile sonuçlanan bir inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Bazı bulgular oligodendrosit kaybının en azından apoptozun bir parçası olarak oluştuğunu göstermektedir (Dendrou ve ark., 2015).

Multipl sklerozda immünomodülatör tedaviler ile yapılan klinik çalışmalar, hastalığın tekrarlamasını ve ilerlemesini sağlayan farklı immünolojik yolların olduğunu da göstermektedir. Bağışıklık sisteminin hastalığıdaki rolüne ilişkin uzun süredir devam eden hipotezler, immünolojinin nörodejenerasyonda önemli bir bileşen olarak kabul edilmesine neden olmaktadır ve immünolojideki son gelişmeler, hastalık patofizyolojisini şekillendirmektedir (Dendrou ve ark., 2015).

İnflamasyon MS'nin tüm aşamalarında mevcuttur, ancak akut fazlarda kronik fazlara göre daha belirgin olmaktadır. Erken lezyonlar istila edilen periferik immün hücrelerini ve KBB'nin sızıntısını göstermektedir. Makrofajlar infiltratı baskılamaktadır, bunu CD8+T hücreleri izlemektedir. Ayrıca daha az sayıda CD4+T hücreleri, B hücreleri ve plazma hücreleri de bulunabilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde, genel beyin atrofisi kaydedilmiş olmasına rağmen, normal görünen beyaz cevher olarak adlandırılan fokal lezyonların dışındaki alanlarda beyin ve omurilikte de çok az hasar bulunmaktadır (Chard ve ark., 2002).

Hastalık devam ederken, yaygın inflamatuvar T hücresi ve B hücresi infiltratları, mikroglia ve astrosit aktivasyonu, yaygın miyelin azalması ve aksonal hasar belirgin şekilde gözlemlenmektedir (Popescu ve Lucchinetti, 2012). Bu, gri ve beyaz maddenin daha belirgin bir atrofisi ile sonuçlanmaktadır. İnfiltratların T hücre kompozisyonu, hastalık geliştikçe farklı olmasına rağmen, B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin nispi oranı artmaktadır (Frischer ve ark., 2009). Mikroglia ve makrofajlar hastalık boyunca kronik bir aktivasyon durumunda kalmaktadır (Şekil 3) (Fischer ve ark., 2012).



Şekil 3. Multipl skleroz patolojisi (Dendrou ve ark., 2015'ten uyarlanmıştır)

2.1.5. Multipl Sklerozun Klinik Belirti ve Bulguları

Multipl skleroz, hastaların yaşam kalitesini etkileyen sinir hücrelerin demiyelinizasyona bağlı olarak motor, duysal, bilişsel, ruhsal, cinsel fonksiyon, bağırsak, mesane, görsel fonksiyon ve uyku bozukluklarına sebep olmaktadır (Compston ve Coles, 2008; Braley ve Boudreau, 2016; Wang ve ark., 2018). Bu semptomlar tutulumların bölgesine (serebrum, optik sinir, serebellum, beyin sapı ve omurilik), başlangıç yaşına, başlangıç şekline, relapsların şiddetine göre bireyden bireye hatta aynı bireyde bile farklılık göstermektedir (Prosperini ve ark., 2011). Multipl skleroz hastalarının %80'ini etkileyen ve en sık bildirilen semptomlar arasında yorgunluk, motor bozuklukları ve kas koordinasyon bozuklukları yer almaktadır (Matthews, 1998).

Motor Bulgular: İkincil sıklıkla görülen motor bozukluklar, hastaların %23-32'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkmaktadır (Totaro ve ark., 2000). Güçsüzlük, halsizlik olarak tanımlanan motor bozuklukların en sık karşılaşılanı spastisite olarak tanımlanmaktadır (Garner ve Widrick, 2003). Alt ekstremitelerde spastisite üst ekstremitelere göre daha sık olmakla birlikte hastaların %70'inde alt ekstremitede belirgin spastisite saptanabilmektedir. Ateş, enfeksiyon ve stres durumlarında bu semptomlarda artış gözlenebilmektedir (Keegan ve Noseworthy, 2002).

Duyusal (Somatosensoriyal) Bulgular: Multipl sklerozun başlangıç bulgularının çoğunluğunu oluşturan bu semptomlar hipoestezi, ağrı, tat almada bozukluk, vertigo, paraestezi ve duyma kaybı ile birlikte görülmektedir. Hastalığın başlangıcında %21-55 oranında ortaya çıkarken hastalık seyri boyunca %52-70 oranında görülmektedir (Confavreux ve ark., 2006; Daroff ve ark., 2015).

Görsel Bulgular: Başlangıçta hastalarda %20 oranında göz hareketlerinde ağrı şikâyetlerinin eşlik ettiği optik nörit ortaya çıkmaktadır. Optik nörit atağı sonrası hastalar, 2 ile 6 ay arasında normale dönebilmektedir (Daroff ve ark., 2015).

Serebellar Bulgular: Başlangıç semptomu olarak nadir görülen serebellar semptomlar ilerleyen evrelerde hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Serebellum tutulmasına bağlı olarak tremor, ekstremitelerde koordinasyon bozukluğu, konuşma güçlüğü, yürüme ataksisi, dengesizlik, dizatri ortaya çıkmaktadır (Confavreux ve ark., 2006).

Beyin Sapı Bulguları: Serebellum ve beyin sapının koordineli çalışması ile göz hareketlerinin kontrolü sağlanmaktadır. Hastaların %75'inde hastalık süresince göz hareketleri bozuklukları görülmektedir. Beyin sapı tutulumuna bağlı en sık nistagmus ve diplopi ortaya çıkmaktadır (Daroff ve ark., 2015; Nerrant ve Tilikete, 2017).

Kognitif (Bilişsel) Bulgular: Beyaz maddede oluşan demiyelinizasyona bağlı olarak bellek kaybı, karar vermede güçlük, kognitif disfonksiyon, dikkat bozuklukları, problem çözme ve karmaşık soyutlamada zorluklar ortaya çıkabilmektedir (Malani, 2012). Bu bulgular hastaların yaklaşık %30-70'ini etkilemektedir (Wallin ve ark., 2006).

Psikolojik Bulgular: Multipl sklerozda en sık görülen psikolojik bozukluklar arasında depresyon, anksiyete, öfori, gülme ve ağlama atakları yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda depresyon görülme oranı %50-60, anksiyete görülme oranı %25-40

olarak tespit edilmiştir (Cifu, 2015; Beyazova ve Kutsal, 2016; Boeschoten ve ark., 2017).

Otonomik Bulgular: Cinsel disfonksiyon ve mesane ile bağırsak fonksiyonlarındaki bozukluklar MS hastalarında sık rastlanan otonomik bulgular arasında yer almaktadır. Mesane bozuklukları arasında sık idrara çıkma, üriner inkontinans, idrar kaçırma yer almaktadır (Rowland ve Pedley, 2005). Mesane problemlerinin yanı sıra bağırsak fonksiyon bozuklukları da hastaları etkilemektedir. Yeteriz sıvı alımı, ilaçlar, fiziksel aktivite kısıtlılığı ve az posalı beslenmeye bağlı olarak en sık görülen bağırsak disfonksiyon şikâyetleri arasında konstipasyon bulunmaktadır (Beyazova ve Kutsal, 2016). Multipl skleroz hastalarında cinsel disfonksiyon göz ardı edilebilen ancak erkeklerin %50-90'ını, kadınların ise %40-80'ini etkileyen sorunlar arasında yer almaktadır (Laumann ve ark., 2005; Lombardi ve ark., 2011). Cinsel disfonksiyon; erkeklerde daha çok erektil disfonksiyon, ejakülatör disfonksiyon ve yorgunluk kadınlarda ise vajinal his azalması, dispareni olarak ortaya çıkmaktadır (Fisk ve ark., 1994; Stenager ve ark., 1992; Pottgen ve ark., 2018).

Yorgunluk: Hastaların yaşam kalitesini, enerji ve fiziksel aktivite durumunu ciddi derecede etkileyen MS ile ilişkili yorgunluk tüm popülasyonun %70-80'inde görülmektedir. Hastaların %55'i en çok etkilendikleri semptom olarak yorgunluğu tanımlamaktadır (Iriarte ve ark., 2000). Ayrıca otonom sinir sistemi işlev bozukluklarının MS ile ilişkili yorgunluğa sebep olabileceği bildirilmiştir (Cortez ve ark., 2015).

Uyku Bozuklukları: Obstrüktif uyku apnesi, insomnia, huzursuz bacak sendromu genel popülasyonda en sık görülen uyku bozuklukları arasında yer almaktadır (Winkelman ve ark., 2006; Mai ve Buysse, 2008; Punjabi, 2008).

2.1.6. Multipl Skleroz Klinik Seyir Tipleri

Multipl skleroz, tekrarlayan ve ilerleyen olmak üzere iki fenotipten oluşmaktadır. Multipl sklerozun klinik başlangıcı, %80-90 oranında tam veya kısmi klinik iyileşme ile seyreden birkaç gün ila birkaç hafta süren ateş ve enfeksiyon yokluğunda MSS'nin akut inflamatuvar demiyelinizasyonu ile karakterize geçici nörolojik semptom periyodu olarak nüksetmektedir. Merkezi sinir sistemindeki relapsların en yaygın kökeni optik sinir, omurilik veya beyin sapında oluşmaktadır. Bu klinik seyir tekrarlayan ve ataklar ile seyreden RRMS olarak tanımlanmaktadır. Her bir

relapsın iyileşme süreci tam değildir ve zamanla kalıcı semptomlar birikmektedir (Confavreux ve ark., 2000; Polman ve ark., 2011; Lublin ve ark., 2014). Çoğu RRMS hastası ortalama 15-20 yıllık hastalık süresinde tedavi edilmez ise sekonder progresif MS'ye (SPMS) dönüşmektedir. Sekonder progresif MS, belirgin bir remisyon olmadan en az bir yıl süren sürekli ilerlemeli bir klinik durum olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, SPMS'li hastalarda ilerleyici seyirde üst üste ataklar olabilmektedir. Hastaların %10-15'i, klinik başlangıçtan itibaren SPMS'dir ve bu hastalar PPMS dönüşebilmektedir. Belirtiler ve ilerleme hızı PPMS ve SPMS'de benzerlik göstermektedir (Lublin ve ark., 2014).

Klinik izole edilmiş sendrom (CIS), MS ile uyumlu olan ancak tanı kriterlerini yerine getirmeyen ilk klinik durum olarak tanımlanmaktadır (Miller ve ark., 2005; Nylander ve Hafler, 2012; Lublin ve ark., 2014). Tanısal kriterleri yerine getirir ise yani tekrarlanan MRG bulguları bir veya daha fazla yeni MS lezyonu gösteriyor ise veya yeni bir relaps ortaya çıkıyor ise CIS'li hastalar RRMS'ye dönüşebilmektedir (Polman ve ark., 2011). Son zamanlarda, tanı kriterlerinin revize edilmesi ile CIS olarak sınıflandırılan hasta sayısı azalmıştır (Thompson ve ark., 2018).

Radyolojik izole sendrom (RIS), klinik belirtiler veya semptomlar olmadan inflamatuvar demiyelinizasyonu belirten rastlantısal bir görüntüleme bulgusu olarak tanımlanmaktadır (Okuda ve ark., 2009). Tanısal araştırma asemptomatik spinal kord lezyonları, gadolinyum güçlendirici lezyonları ortaya çıkarırsa veya seçici intratekal immünglobülin G (IgG) sentezinin arttığını gösteren beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularına eşlik ederse, RIS'li hastaların MS'ye dönüşme riski artmaktadır. Günümüzde, RIS farklı bir MS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Lublin ve ark., 2014).

2.1.7. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

Multipl skleroz tanısı için ilk kullanılan yöntem olarak 1983'te geliştirilen Poser kriterleri bilinmektedir. Daha sonra 2001 yılında McDonald öncülünde geliştirilen 2005 ve 2010'da revize edilen McDonald kriterleri yer almaktadır (Feinstein, 2007; Polman ve ark., 2011). Şu anda MS tanısı, klinik tanı yöntemi olan ve MRG verilerini entegre eden McDonald kriterlerine dayanmaktadır (Files ve ark., 2015). Yaygın olarak kullanılan en yeni tanı kriterlerine göre (2010 yılı McDonald kriterlerinin revizyonu), tek bir MRG taramasında uzamsal ve zamansal yayılıma dair kanıt bulunan hastalara

kesin MS teşhisi konulabilmektedir. (Polman ve ark., 2005; Polman ve ark., 2011). Tanı tipik klinik semptomların uzamsal ve zamansal yayılımına dayanmaktadır. Önceden, MS'nin tipik bulgularına sahip olan en az bir ay arayla ve MSS'nin en az iki ayrı bölgesinde tutulum ile oluşan iki ataktan sonra MS tanısı konulmaktaydı. Relapsing-remitting MS'yi teşhis etmek için (kriterler uygulanırken alternatif tanıları hariç tutarak) nörolojik muayenede MS'yi gösteren MRG lezyonları ile birlikte anormal bulgular ve en az bir klinik atak olması gerekmektedir. Multipl skleroz teşhisini desteklemek için lomber ponksiyon ve/veya kan testleri ile ek değerlendirme yapılması yararlı olabilmektedir (Polman ve ark., 2011).

Tanıda en yaygın kullanılan yöntemler olarak MRG, BOS incelemesi (oligoklonal bant pozitifliği) ve görsel/beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyel çalışmaları kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme, demiyelinize plakları kesin doğruluk ile görüntüleyebilen tek tanı yöntemi olması açısından önem taşımaktadır ve MS için tercih edilen en duyarlı inceleme olarak kabul edilmektedir. Multipl sklerozlu hastaların %85-95'inin MRG'sinde patolojik bulgu gözükmemektedir. MRG ile nörolojik bir soruna yol açan lezyonların yanı sıra klinik olarak sessiz kalan lezyonlar da saptanabilmektedir. Ayrıca hastalık aktivitesinin takibi, prognostik değerlendirme ve hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini izlemek için de MRG kullanılmaktadır. Konvansiyonel olmayan MRG ölçümleri (örneğin, beyin atrofisi) ve gelişmiş MRG'nin kantitatif ölçümleri, MS lezyonlarının ötesinde MS bulgularını da yakalayabilmektedir ancak şu anda klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır (Chen ve ark., 2016; Giorgio ve De Stefano, 2018).

Multipl skleroz tanı kriterlerinde kullanılan yöntemlerden persistan polispesifik intratekal immünooglobulin sentezinin tespit edilmesi BOS bulgusu ile elde edilmektedir. Hastalarının %95'ten fazlasında BOS'de oligoklonal bant gözlemlenmektedir (Ruprecht ve Tumani, 2016). Uyarılmış potansiyeller testi ise erken safhadaki MS hastalarının %65'inde sinirsel anormallikleri gösterebilmektedir. Bu yöntem özellikle MRG taraması normal veya belirsiz görünen durumlarda etkili olabilmektedir (O'Connor, 2002; Cohen ve Rae-Grant, 2012).

2.1.8. Multipl Skleroz Tedavisi

Hastalığı ortadan kaldırmaya yönelik olmayan MS'nin medikal tedavisi sadece hastalık seyri üzerinde etkili olmaktadır. Multipl sklerozda multidisipliner bir yaklaşım

gerektiren sistematik ve destekleyici tedavi; farmakolojik tedaviyi, beslenme tedavisini, psikolojik ve rehabilitasyon tedavisini içermektedir. Tedavide amaç nörolojik defektleri azaltarak semptomları baskılamak ve rahatlatmak, relapsları kontrol altına alarak özürülüğün ilerlemesini engellemek, hasta ve ailesine destek olmaktır (Daroff ve ark., 2015). Multipl sklerozun farmakolojik tedavisi akut atak tedavi, hastalık modifiye edici tedavi ve semptomatik tedavi olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Schaeffer ve ark., 2014).

Akut Atak Tedavisi: Atak, enfeksiyon ve ateşli bir hastalık olmadan artarak devam eden semptomların en az 24 saat sürmesi ve iki atak arasında en az bir ay sürenin geçmiş olması olarak tanımlanmaktadır. Atak tedavisinde glukokortikoidler kullanılmaktadır. Akut atak tedavisinde amaç atak şiddetini azaltarak semptomları baskılamak ve rahatlatmaktır (Calabresi, 2004).

Hastalık Modifiye Edici Tedavi: Atakların kontrol altına alınması, şiddetinin azaltılması ve özürülüğün ilerlememesi için kullanılan immün modülatör (İMT) ve immünsüpresif tedaviler bu grupta yer almaktadır (Compston ve Coles, 2008).

Semptomatik Tedavi: Her hastayı farklı düzeyde etkileyen ve hastaların yaşam kalitesini düşüren ağrı, spastisite, uyku bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu, bağırsak ve mesane işlev bozukluğu gibi semptomları iyileştirmek için kullanılan ilaç tedavilerini içermektedir (Jeffery, 2002; Martinez-Caceres ve ark., 2002; Ciccone ve ark., 2008; Zigmond ve ark., 2014; Ontaneda ve ark., 2017).

Rehabilitasyon: Hastalık seyri ve süresine bağlı olarak oluşan ve ilerleyen fonksiyonel bozukluklar için ömür boyu rehabilitasyon, günlük aktiviteyi arttırmayı ve engelliliği azaltmayı amaçlayarak hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır (Beyazova ve Kutsal, 2016).

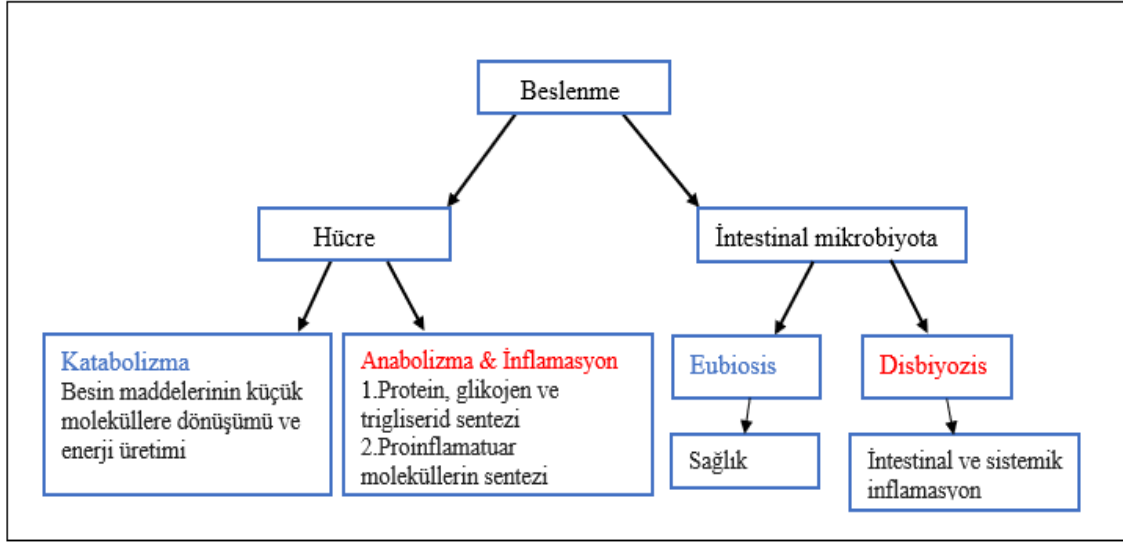
2.2. Multipl Sklerozda Tıbbi Beslenme Tedavisi

Çevresel faktörler arasında yer alan beslenme ve yaşam tarzı MS'nin etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır ve değiştirilebilir çevresel faktörler MS patogenizi ile ilişkilendirilmektedir (Ascherio ve Munger, 2007). Spesifik diyetler veya besin takviyelerine dayanan MS klinik çalışmaları çok az olmakla birlikte kanıta dayanan veriler bulunmamaktadır (Payne, 2001). Diyetin hastalığın seyrini nasıl etkileyebileceğini ve MS hastalarının sağlığını nasıl iyileştirebileceğini anlamak için diyet moleküllerini, hedeflerini ve hastalığın kontrolünde rol oynayan moleküler mekanizmaları tanımlamak gerekmektedir (Coo ve Aronson, 2004; Schwarz ve

Leweling, 2005; Riccio ve ark., 2011). Günümüzde, MS tedavisinde uygulanan spesifik bir diyet olmamakla birlikte MS hastalarının çoğu (yaklaşık %70'i) genellikle doktorlarını bilgilendirmeden tamamlayıcı ve alternatif tıp tedavilerine başvurdukları tespit edilmiştir (Schwarz ve ark., 2008; Leong ve ark., 2009; Yadav ve ark., 2010).

Diyet tedavisinin ve yaşam tarzının MS etiyolojisinde etkinliği net değildir. Yapılan çalışmalar beslenmenin hem metabolik ve inflamatuvar yolları hem de intestinal mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyerek inflamatuvar belirteçler üzerinde etkili olduğunu böylece MS semptomlarını hafifletebileceğini göstermektedir (Riccio ve Rossano, 2015). Günümüzde RRMS tedavisinde ondan fazla modifiye edici ilaç bulunmaktadır (Loleit ve ark., 2014). Relapsing-remitting MS'de oluşan inflamasyon ile nörodejenerasyon arasında ilişki olmakla birlikte aktif lezyonlar her zaman inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle öncelikli hedef inflamasyon tedavisi uygulamaktır (Kutzelnigg ve Lassmann, 2014). Multipl sklerozun inflamatuvar sürecine sadece genetik ve immünolojik bileşenler değil aynı zamanda viral enfeksiyonlar, ağır metaller, sigara, çocukluk obezitesi, düşük D vitamini düzeyi, yanlış beslenme alışkanlıkları da sebep olabilmektedir (Jafari ve Hintzen, 2011; Riccio, 2011; Ascherio ve ark., 2012; Munger, 2013; Zanella ve Roberti di Sarsina, 2013). Bu etiyolojik faktörler temelde beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı ile de ilişkilendirilmektedir. Örneğin; ekvatoran uzak Batı ülkelerinde MS'nin daha yaygın olması hareketsiz yaşam tarzı, hayvansal kaynaklı doymuş yağlardan zengin yüksek kalorili diyet (Batı diyeti) ve düşük D vitamini seviyeleri ile açıklanabilmektedir (WHO, 2010). Ayrıca yüksek hayvansal yağ, yüksek karbonhidrat ve rafine şeker tüketimi postprandial inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir (Erridge ve ark., 2007; Ghanim ve ark., 2009; Margioris, 2009). Bu nedenle beslenme alışkanlıklarının ve diyet tedavisinin MS seyrinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Beslenme temel düzeyde bireylerin yaşamlarını sürdürebilmesi, hücre enzim aktiviteleri, transkripsiyon faktörleri, anabolik ve katobolik olaylar için gerekmektedir. Hücresel metabolik mekanizmalarda besin molekülleri spesifik modifikasyonları indükleyebilir ve vücuttaki inflamatuvar ve otoimmün tepkileri modüle edebilmektedir (Desvergne ve ark., 2006). Bunun yanı sıra ise beslenme, intestinal mikrobiyota kompozisyonunu etkileyerek metabolik, inflamatuvar ve bağışıklık üzerinde rol oynamaktadır (Şekil 4).

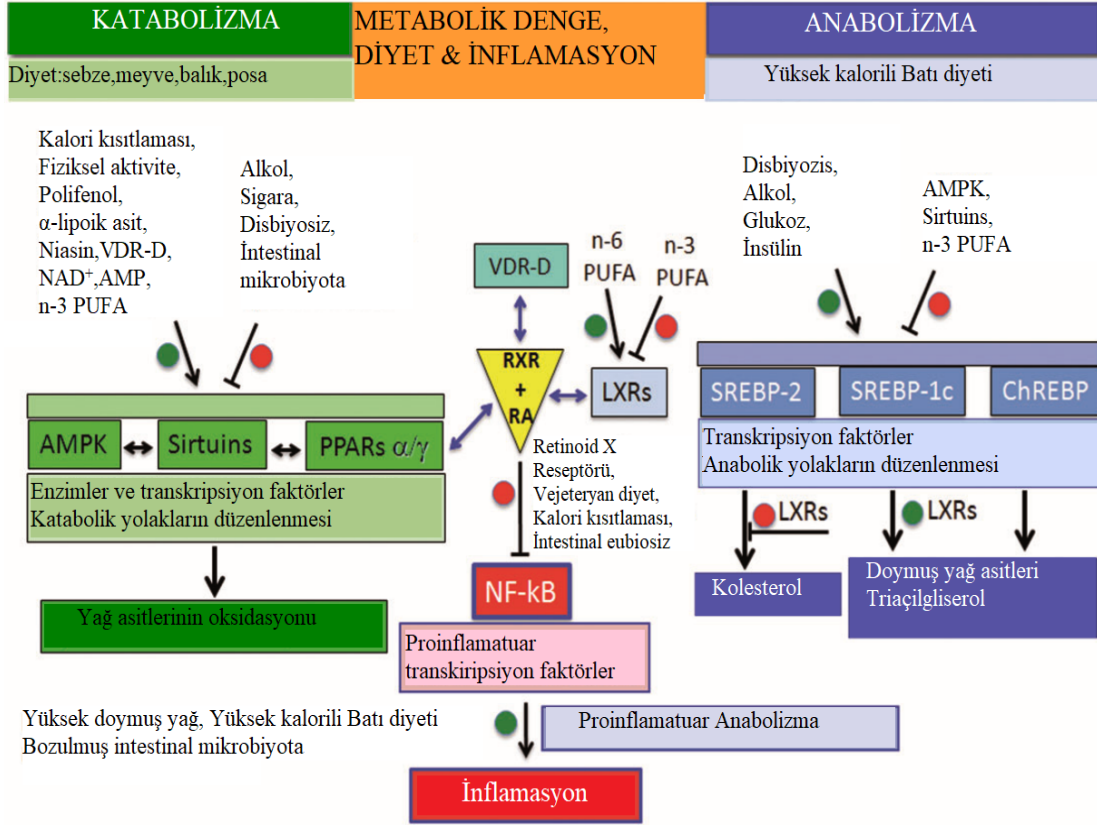


Şekil 4. Beslenmenin hücre metabolizması ve intestinal mikrobiyota üzerinde etkinliği (Riccio ve Rossano, 2015'ten uyarlanmıştır)

İnsan intestinal mikrobiyotası milyonlarca mikroorganizmadan oluşmaktadır ve bu mikroorganizmalarla insan sağlığı arasında simbiyotik bir ilişki bulunmaktadır. İntestinal mikrobiyotanın bir dizi metabolik fonksiyonlarda rol oynaması, patojenlere karşı koruması, bağışıklık fonksiyonlarına katkı sağlaması “eubiosis” olarak tanımlanmaktadır. İntestinal biyoçeşitliliğin azalması, patojenik mikroorganizmaların çoğalması ise “disbiyozis” olarak tanımlanmaktadır. Besin miktarı ve çeşitliliği disbiyozis üzerinde etkili olup intestinal mikrobiyota kompozisyonunu etkilemektedir (Chassaing ve Gewirtz, 2014).

Temel olarak organizmada, besin molekülleri enerji homeostazında ve metabolizmada rol oynamaktadır. Bu moleküllerin, temel düzenleyici enzimlere doğrudan bağlanma (allosterik modülasyon), enzimlerin veya proteinlerin post-translasyonel modifikasyonu (proteolitik bölünme veya enzim fosforilasyonu gibi) ve enzim/protein ekspresyonunu etkileyen transkripsiyonel düzenleme modifikasyonu olmak üzere üç çeşit hücre aktivasyonu mekanizması bulunmaktadır (Desvergne ve ark., 2006). Besin moleküllerinin hücre aktivitesi üzerindeki etkisi kompleks olmakla birlikte hücre içinde karmaşık sinyalleşme yolu ve çok sayıda hedef içermektedir. Şekil 5'te solda gösterildiği gibi düşük besin alımı, enerji kısıtlaması, fiziksel aktivite, enerji ihtiyacını karşılamak için oksidatif metabolizmayı ve metabolizma hızını arttırmaktadır. Şekil 5'te sağ gösterildiği gibi, enerji açısından zengin besin

maddelerinin fazla alınması ise anabolik yolları, lipogenezi, hücre büyümesini, farklılaşmasını ve proliferasyonunu arttırmaktadır (Riccio ve Rossano, 2015).



Şekil 5. Metabolizma ve inflamasyonda besin moleküllerinin hücre transkripsiyon aktivitesi üzerinde etkinliği (Riccio ve Rossano, 2015'ten uyarlanmıştır)

Oksidatif metabolizma AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) ve NAD⁺ tarafından aktive edilen histon asetilasyon enzim grubu Sirtuins (SIRT) olmak üzere iki enzim ve peroksizom proliferatör tarafından aktifleştirilen reseptörlerin izotipleri olan bir nükleer reseptör tarafından regüle edilmektedir (Desvergne ve Wahli, 1999; Steinberg ve Kemp, 2009; Zhang ve ark., 2011). Peroksizom proliferatör ile aktifleştirilen reseptör (PPAR) izotipleri, mitokondri ve peroksizomlardaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda rol alan genlerin transkripsiyonunu yükselterek AMPK ve SIRT yolları ile bir ağ oluşturmaktadır. AMPK-SIRT-PPAR yolu, enerji kısıtlaması, fiziksel aktivite ve bazı biyoaktif moleküller [sebze ve meyvelerde bulunan polifenoller, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (n-3)] ile aktive edilmektedir. Ligandla aktive olan PPAR izotipleri, 9-cis-retinoik asit (RA) tarafından

aktive edilen retinoid X-reseptörü (RXR) ile heterodimerik kompleksler oluşturmaktadır (Xu ve ark., 2013).

Tersine, enerji yoğunluğu yüksek besinlerin alınması steroid düzenleyici element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) ve protein-2 (SREBP-2), karbonhidrat duyarlı element bağlayıcı protein (ChREBP) aktivasyonu yolu ile lipogenez ve hücre büyümesi dâhil olmak üzere anabolik reaksiyonların artmasına yol açmaktadır (Xu ve ark., 2013). SREBP-1c ve SREBP-2, karaciğer X reseptörleri (LXR) adı verilen nükleer reseptörlerin kontrolünde aktive olmaktadır. Kolesterol türevi oksisteroller ve glukoz tarafından aktive edilen LXR izotipleri; SREBP-1c'yi aktive ederek lipitlerin sentezinde ve triaçil gliserollerin sentezinde, SREBP-2'yi inhibe ederek kolesterol sentezinde önemli bir rol oynamaktadır (Mitro ve ark., 2007; Nelissen ve ark., 2012).

Diyet ve inflamasyon arasındaki bağlantının merkezinde, nükleer transkripsiyon faktörü-kB (NF-kB) ve aktivatör proteini (AP-1) olmak üzere inflamasyon ve otoimmünitede yer alan iki transkripsiyon faktörü bulunmaktadır (Yan ve Greer, 2008). Multipl sklerozda hem NF-kB hem de AP-1 aktive edilerek birkaç proinflamatuvar genin ekspresyonu ve proinflamatuvar moleküllerin üretimi indüklenmektedir. Oluşan bu aktivasyonların nedeni net olmamakla birlikte NF-kB için sadece virüsler, sitokinler ve oksidatif stres ile değil aynı zamanda doymuş yağ asitleri veya trans yağ asitleri gibi bazı diyet bileşenleri tarafından da aktive edilebileceği bildirilmektedir (Perez ve ark., 2012; Zhao ve ark., 2012; Fragoso ve ark., 2014).

Multipl sklerozda ve diğer inflamatuvar hastalıklarda; proinflamatuvar diyet faktörleri arasında hayvansal kaynaklı doymuş yağ asitleri, trans yağlar, rafine şekerler ve artmış tuz tüketimi yer almaktadır. Tam yağlı süt ürünleri, tereyağı, peynir, et ve işlenmiş et ürünlerinde bulunan hayvansal kaynaklı yağ asitleri MS için dikkat edilmesi gereken diyet ilkeleri arasında yer almaktadır. Swank ve Goodwin, doymuş yağ tüketiminin MS prevalansı ve remisyonu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Swank ve Goodwin'e göre, yüksek yağlı diyetler, yağın vücutta depolanmasına ve kolesterol sentezine yol açarak membran akışkanlığının azalmasına, damar tıkanıklıklarına ve inflamasyona neden olmaktadır. Ayrıca doymuş yağlar transkripsiyon seviyesinde kontrol edildiğinden gen ekspresyonunu, hücre metabolizmasını ve farklılaşmasını etkilemektedir. Daha genel olarak, hayvansal yağ tüketimine bağlı olarak yüksek kalorili diyetler genellikle birçok kronik inflamatuvar hastalık için risk faktörü arasında

yer almaktadır (Swank ve Goodwin, 2003). Bitkisel yağların kısmi hidrojenasyonu ile elde edilen trans yağlar intestinal inflamasyon ve Th17 polarizasyonunda proinflamatuvar sitokinlerin artması ile ilişkili bulunmuştur (Okada ve ark., 2013). Şekerli içeceklerin ve rafine tahılların aşırı tüketimi, enerji alımını ve kan glukoz seviyesini hızla arttırmaktadır. Böylece insülin salınımının artmasına bağlı olarak, inflamasyon oluşmaktadır (Riccio ve Rossano, 2015). Tuz tüketiminin artması, EAE’de patojenik Th17 hücreleri ve buna bağlı proinflamatuvar sitokinleri indüklediği tespit edildiğinden otoimmün hastalıkların gelişimi için çevresel risk faktörü olabilmektedir (Kleinewietfeld ve ark., 2013; Wu ve ark., 2013).

Spesifik biyoaktif diyet molekülleri, mikrobiyal ajanların etkilerini ve inflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu azaltabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hücre sinyaline müdahale edebilen ve oksidatif stres, anjiyogenez ve MS ile ilişkili inflamatuvar moleküllerin üretimini önleyebilen birçok doğal bileşik olduğu belirlenmiştir. Bu bileşikler arasında polifenoller, karotenoidler, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), D vitamini, selenyum ve çinko gibi elementler yer almaktadır (Riccio ve ark., 2011). Polifenoller; sebzeler, meyveler, baharatlar, bitkiler, soya, çay, şarap ve diğer meyve bazlı içeceklerde bulunan biyoaktif moleküllerdir (Bravo, 1998; Gilgun-Sherki ve ark., 2004; Manach ve ark., 2005). Bu besin molekülleri, antioksidan aktiviteleri ile bilinmektedir. Ayrıca antioksidanlar ve radikal temizleyici rollerinden bağımsız olarak anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-aging, anti-anjiyogenik, anti-kanserojen, anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda nörodejeneratif, kardiyovasküler, metabolik, otoimmün ve neoplastik hastalıkları önledikleri de saptanmıştır (Das ve Das, 2007; Friedman, 2007; Rietjens ve ark., 2007; Banerjee ve ark., 2008; Boots ve ark., 2008; Aggarwal ve Harikumar, 2009; Shakibaei ve ark., 2009). Multipl sklerozda doğal antioksidanların kullanılması, oksidatif stresin ve özellikle de reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesinde, inflamasyonda ve nörodejenarasyondaki etkinliğine dayanmaktadır (Gilgun-Sherki ve ark., 2004).

Polifenoller, flavonoidler (kersetin, kateşinler, genistein) ve flavonoid olmayan (resveratrol, hidrokstitiroz ve kurkumin) moleküllerden oluşmaktadır. Polifenollerin çoğu, mikroglia ve nötrofillerde anti-inflamatuvar aktivite ile ilişkilendirilen katekol grubunu içermektedir (Zheng ve ark., 2008). Soğan, elma, narenciye ve şarapta quersetin; kırmızı şarap, çikolata, yer fıstığı, çilek ve kara üzümde resveratrol; yeşil

çayda kateşinler; soyada genistein ve daidzein; zeytinyağında hidroksitrosol bulunmaktadır (Das ve Das, 2007; Friedman, 2007; Rietjens ve ark., 2007; Banerjee ve ark., 2008; Zheng ve ark., 2008; Boots ve ark., 2008; Shakibaei ve ark., 2009). Kurkumin zencefil ailesine ait zerdeçal (*Curcuma longa*) baharatında bulunan sarı renkli bir fitokimyasaldır (Aggarwal ve Harikumar, 2009). Polifenol bileşiklerinin kan beyin bariyerini geçerek EAE'de iyileşmeye sebep olduğu gösterilmiştir (Youdim ve ark., 2004; Singh ve ark., 2007). Polifenoller, hisar deasetilaz ailesi olan PPAR ve sirtuinleri (SIRT1/2) aktive ederken NF-kB'yi inhibe etmektedir. Karotenoidler, PPAR'ların aktivasyonu için gerekli olan RXR'yi aktive etmektedirler. Diyet polifenolleri birlikte alındığında, kanın antioksidan kapasitesini arttırmaktadır (Min ve ark., 2007; Rao ve Rao, 2007; Aggarwal ve Harikumar, 2009; Cheng ve ark., 2009; Wu ve ark., 2013).

Dokosaheksaenoik asit (22:6, DHA) beyinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır, ancak MS hastalarında seviyeleri çarpıcı bir şekilde düşmektedir. Hem eikosapentaenoik asit (20:5, EPA) hem de DHA, yağlı balık ve balık yağında yüksek oranda bulunmaktadır ve statinlerle kıyaslanabilecek derecede yüksek anti-inflamatuar, anti-trombotik ve immüno-modülatör aktiviteler göstermektedir. Ayrıca nörolojik hastalıklarda terapötik etki göstermektedir (Calder, 2006; Farooqui ve ark., 2007). Omega-3 PUFA'lar gen ekspresyonu üzerinde önemli etkiler göstermektedir. Bunlar, NF-kB, LXR ve SREBP-1c transkripsiyon faktörlerini inhibe edip PPAR nükleer reseptörlerini aktive etmektedir. Sonuç olarak, n-3 PUFA, inflamatuvar süreçleri ve yağ asitlerinin sentezini azaltmakta ve yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır (Schmitz ve Ecker, 2008). Ayrıca, yapılan bazı klinik çalışmalarda n-3 PUFA'nın MS hastalarında tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (Weinstock-Guttman ve ark., 2005; Mehta ve ark., 2009; Shinto ve ark., 2009).

Kronik hastalık riskini arttırabilen en belirgin özellikler arasında aşırı enerji alımına bağlı ağırlık kazanımı yer almaktadır. Enerji kısıtlaması ve aralıklı açlık (intermittent fasting) ile enerji kısıtlaması, nörodejeneratif hastalık modellerine karşı koruyucu ve MS'nin ilerlemesini yavaşlatmada etkili olabilmektedir. Enerji kısıtlaması oksidatif hasarın derecesini azaltmaktadır (Piccio ve ark., 2008; Babikian ve ark., 2010). Deneysel otoimmün ensefalomyelit hayvan modelinde yapılan enerji kısıtlaması ile ilgili üç çalışmanın ikisinde, EAE indüksiyonundan önceki 15 günden itibaren farelerde

enerji alımının %33-66 oranında kısıtlanması hastalık şiddetinin azalttığını göstermiştir (Esquifino ve ark., 2004; Esquifino ve ark., 2007). Farelerin %66 enerji kısıtlamasına maruz kalması, lenfositlerin çoğalmasına ve lenfoid organlardaki CD4+ hücrelerin azalmasına neden olmuştur. Piccio ve arkadaşlarının bir çalışmasında, fareler hastalığın uyarılmasından 5 hafta önce %40 enerji kısıtlamasına maruz bırakılmıştır. Bu durumun hastalık seyri üzerinde anlamlı derecede yararlı etkiler oluşturduğu saptanmıştır (Piccio ve ark., 2008)

D vitamininin sinir sisteminde immüno-modülatör bir rolü olabileceği öne sürülmektedir ve kesinlikle otoimmün hastalıkların ve MS'nin tedavisi için en önemli vitamini temsil ettiği bildirilmektedir (Munger ve ark., 2004; Smolders ve ark., 2008; Hiremath ve ark., 2009). Ayrıca nikotinic asit, B₁₂ vitamini, E vitamini ve C vitamini de önemli rol oynamaktadır. Özellikle nikotinic asit PPAR (dolaylı olarak), sirtuins (direkt olarak), prostaglandin sentezini uyarmaktadır, HDL-K seviyesini arttırmaktadır ve demiyelinizasyona karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (Mastronardi ve ark., 2004; Penberthy, 2009; Penberthy ve Tsunoda, 2009). Multipl skleroz ile ilişkili olarak selenyum, alfa-lipoik asit (ALA), N-asetilsistein (NAC) ve glutatyon diğer antioksidan aktiviteye sahip elementler arasındadır. Deneysel otoimmün ensefalomyelit tedavisinde etkinlikleri gösterilen bu elementler T hücre ve IFN-gama sentezini inhibe etmekte, cAMP üretimini uyarmaktadır (Boosalis, 2008; Morini ve ark., 2004; Novelli ve ark., 2009; Salinthonne ve ark., 2008a; Salinthonne ve ark., 2008b). Bunun yanı sıra alımının inflamasyon ile ters ilişkili olduğu saptanan magnezyumun yararlı etki gösterdiği bildirilmiştir (Novelli ve ark., 2009).

2.3. Sağlıklı Yeme İndeksi

Sağlıklı yeme indeksi (SYİ), Amerika Birleşik Devletleri hükümeti için beslenme politikasının ve tüm federal beslenme rehberliğinin temelini oluşturan Amerikalılar için diyeti uygunluk açısından değerlendiren diyet kalitesi indeksi olarak 1995'te geliştirilmiştir (Dixon, 2008; Guenther ve ark., 2013). İlk kez 1995 tarihinde, 1989-1990 yıllarına ait bir günlük besin tüketim kayıtları kullanılarak oluşturulmuştur. (Guenther ve ark., 2013). Diyet ilkeleri her beş yılda bir ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetleri Bakanlığı tarafından yayınlanmaktadır. Revize edilmiş ABD gıda modellerinin piyasaya sürülmesi, 2010 Diyet Kılavuzunun yayınlanması, deniz ürünleri (balık ve kabuklu deniz ürünleri) için öneriler eklenmesi ve rafine tahıllara sınırlamalar

getirilmesi gibi temel değişikliklerin yapılması SYİ 2005'in revize edilmesini gerekli kılmıştır. Bu nedenle sağlıklı yeme indeksi 2010 (SYİ-2010), en son yayınlanan diyet kılavuzuna göre 2005 yılında yayınlanan biçimini yansıtabak şekilde düzenlenmiştir (Guenther ve ark., 2008a; Guenther ve ark., 2008b). Sağlıklı yeme indeksi 2010'da, (2005 versiyonunun birçok özelliğini barındırmakla birlikte) dokuz yeterlilik ve üç moderasyon bileşen dâhil olmak üzere toplam 12 bileşen bulunmaktadır (Guenther ve ark., 2013; Guenther ve ark., 2008a). Örneğin 1000 kalori başına veya kalorisinin yüzdesi olarak standartları belirlemek için bir yoğunluk yaklaşımı kullanılmaktadır. Sağlıklı yeme indeksi 2005'e, koyu yeşil yapraklı sebzeler ve kurubaklagilleri, deniz ürünleri ve bitkisel proteinleri, doymuş ve doymamış yağları ve işlenmiş tahılları değerlendirmek için dört farklı yeterlilik bileşeni eklenmiştir (Guenther ve ark., 2008b; Reedy ve Krebs-Smith, 2008; McGuire, 2011). Sağlıklı yeme indeksi, diyetin yönergelere uygunluğunu ve diyet kalitesini değerlendirmektedir. Diyet kalitesine ek olarak sağlıklı yeme indeksi diyet ve sağlık arasındaki ilişkiyi incelemek, besin kalitesini değerlendirmek ve ABD'de yaşayan bireylerin gıda arzını değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Bu nedenle SYİ-2010, sağlığın geliştirilmesi faaliyetlerinde, beslenme eğitimleri ve beslenme müdahale yöntemlerinde fayda sağlamaktadır (Guenther ve ark., 2013).

2.4. Probiyotiklerin Tanımı ve Etki Mekanizması

"Probiyotik" kelimesi, "yaşam için" anlamına gelen Yunanca "Pro Biyos" kelimesinden gelmektedir. "Probiyotik" terimi ilk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından diğer mikroorganizmaların büyümesini teşvik eden maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır. Günümüzde terim, oral olarak alındığında yeterli sayıda bağırsaklara erişebilen, konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı, patojenik olmayan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Schrezenmeir ve de Vrese, 2001).

Probiyotikler uzun süredir insanların besin bileşenlerinde herhangi bir yan etkisi olmadan kullanılmaktadır. Ayrıca probiyotikler doğal olarak sağlıklı insanın intestinal kanalında ve yiyeceklerde de bulunmaktadır. Probiyotik olarak kullanılan suşlar Tablo 1'de gösterilmiştir (Fijan, 2014).

Tablo 1. Probiyotik olarak kullanılan suşlar (Fijan, 2014'den uyarlanmıştır)

<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>Bifidobacterium</i> türleri	Diğerleri
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. breve</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. longum</i>	<i>Lactococcus lactis subsp. cremoris</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>L. plantarum</i>		<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. salivarius</i>		<i>Leuconostoc mesenteroides</i>
<i>L. johnsonii</i>		
<i>L. gallinarum</i>		
<i>L. plantarum</i>		
<i>L. fermentum</i>		
<i>L. helveticus</i>		

Probiyotiklerin etki mekanizmaları net olmamakla birlikte anti-mikrobiyal bileşiklerin üretimi yolu ile patojenleri antagonize ettiği, patojen bağlanma ve reseptör bölgeleri için ve ayrıca mevcut besinler ve büyüme faktörleri için rekabet ettiği, immüno-modülatör hücreleri uyardığı, bağırsak pH'sini değiştirdiği bilinmektedir. Bu mikroorganizmalar ayrıca vitaminleri sentezleyebilmekte, sindirim ve emilimde yardımcı olabilmekte, patojen organizmaların çoğalmasını inhibe edebilmekte ve bağışıklık sistemini uyarabilmektedir (Gupta ve Garg, 2009; Kechagia ve ark., 2013). Probiyotiklerin terapötik potansiyeli; immün tepkinin modülasyonu, epitel bariyer fonksiyonunun artırılması, bağırsakta istilacı mikrobiyotanın rekabetçi inhibisyonu, patojenik toksinlerin ve konakçı ürünlerin modifikasyonu dâhil olmak üzere bir dizi etki mekanizması ile ortaya çıkmaktadır (Oelschlaeger, 2010; Chapman ve ark., 2011). Yararlı etkilerini ortaya koyabilmek için, probiyotik suşlarının istenen asit ve safra stabilitesine dayanıklı olması, bağırsak epiteline bağlanabilmesi, patojenlerin yüzeye yapışmasını engellemesi, gastrointestinal (Gİ) kanalda kolonize olabilmesi, antimikrobiyal maddeleri üretmesi, teknolojik üretim süreçlerinde hayatta kalabilmesi, güvenlik açısından riskli olmaması (patojenik, toksik, alerjik olmayan) gerekmektedir

(Naidu ve ark., 2012). Probiyotik takviyeleri besin desteği olup medikal tedavi olarak kullanılmamaktadır. Probiyotiklerin oral tüketimi, intestinal flora üzerinde koruyucu bir etki oluşturmaktadır (Gismondo ve ark., 1999).

Multipl sklerozun karmaşık etiyolojisi göz önüne alındığında son yıllarda birçok çalışma, otoimmünite ile ilişkili olarak MS hayvan modellerinde intestinal mikrobiyotanın rolünü tanımlamaya odaklanmıştır. Son deneysel ve klinik kanıtlar, MS hastalarının bağırsaklarında mikrobiyal dengesizliklerin varlığını göstermektedir (Kirby ve Ochoa-Reparaz, 2018). Gastrointestinal mikrobiyota; mide, ince bağırsak, çekum, kalın bağırsak ve rektum dâhil olmak üzere bu kısımlarda kolonileşen bakteri, arkea, virüs, parazit, protozoa ve mantar gibi simbiyotik mikroorganizmaların dâhil olduğu ortak genomik, protein veya metabolit içerik olarak tanımlanmaktadır (Shahi ve ark., 2017). Bulunduğu konum itibari ile bağırsak çevresi hem fiziksel hem de kimyasal olarak önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla fiziksel ve kimyasal varyasyon mevcut mikrobiyota yapısını etkilemektedir (Fallingborg, 1999). Bu gibi Gİ kanalın farklı fizyolojik durumlarında mikroorganizma türleri ve dağılımları etkilenmektedir. Bağırsak florası, esansiyel veya faydalı flora ve fırsatçı flora olarak ikiye ayrılmaktadır. *Lactobacteria* türleri (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum* vb.), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*), *Enterococci*, *Propionobacteria* ve *Peptostreptococci* birinci gruba aittir. İkinci grup, *Bakteriyotlar*, *Bacilli*, *Clostridia*, *Enterobacteria*, *Actinobacteria*, *Peptococci*, *Staphylococci*, *Streptococci* ve mayalardan oluşmaktadır (Joshi, 2018). Bununla birlikte, son yıllarda çalışılan İnsan Bağırsak Sisteminin Metagenomiği ve İnsan Mikrobiyom Projesi ile intestinal floranın %93,5'i *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Bacteroidetes phyla*'dan oluştuğu gösterilmiştir. Sağlıklı bir bağırsak fraksiyonunda 2172 tür bulunmaktadır. Bu türler *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Ruminococcus* cinsi dâhil olmak üzere *Bacteroidetes*, ardından *Verrucomicrobia* ve *Actinobacteria* tarafından takip edilen ve az sayıda *Proteobacteria phyla* üyesini içeren 12 farklı kategoride sınıflandırılmaktadır (Hugon ve ark., 2015; Mowry ve Glenn, 2018). Çalışmalar; fetüsün steril olduğunu, intestinal kolonizasyonun doğum ile başladığını ayrıca doğumdan sonra, mikroorganizmaların steril yeni doğan Gİ kanalını hızlı bir şekilde kolonize ettiğini göstermektedir (Perez-Munoz ve ark., 2017). Mikrobiyota bileşimi sayısız faktörden etkilenmektedir (Backhed ve ark., 2015). Erken yaşamdaki intestinal mikrobiyota kompozisyonu; doğum şekli,

beslenme yöntemi (formüla veya anne sütü), doğumdaki gebelik yaşı, maternal mikrobiyal bileşimin yanı sıra antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (Ferretti ve ark., 2018). Doğumdan 1-2,5 yıl sonra bebek mikrobiyomunun bileşimi, çeşitliliği ve işlevi yavaş yavaş yetişkinlerinkine benzemektedir (Koenig ve ark., 2011; Rodriguez ve ark., 2015). Yetişkinlik döneminde, vücuttaki bakterilerin çoğu nispeten kararlı bir yapı almakta; yaşlılık döneminde ise flora kompozisyonunun çeşitliliği azalmakta ve *Bacteroidetes/Firmicutes* oranı artmaktadır (Simren ve ark., 2013). Bununla birlikte, intestinal mikrobiyota bireyler arasında da kayda değer derecede bir değişiklik göstermektedir. Son kanıtlar erişkin mikrobiyotasının daha önce inanıldığı kadar stabil olmadığını göstermiştir. İntestinal mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen diyet, ilaç kullanımı, genetik, hijyen, obezite, ırk, gebelik ve emzicilik, sigara ve alkol bağımlılığı gibi birçok önemli içsel ve dışsal faktör olduğu bildirilmektedir (Schmidt ve ark., 2011; Willing ve ark., 2011; Biedermann ve ark., 2013; David ve ark., 2014; Rothhammer ve Quintana, 2016). Doğumdan sonra oluşan intestinal mikrobiyotanın farklı bileşenlerinin birçok hastalık üzerinde etkili olabileceği varsayılmaktadır (Yatsunenko ve ark., 2012). İntestinal mikroorganizmanın metabolizma, immün ve nöronal mekanizmalar üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Ayrıca intestinal mikrobiyota, birçok efektör hücre tarafından tanımlanan hastalıkların başlangıcını, ilerlemesini tetikleyebilmekte ayrıca intestinal mikroorganizmalar tarafından modüle edilen metabolik, immün ve nöro-endokrin faktörleri etkileyebilmektedir. Örneğin, deneysel kanıtlar intestinal mikroorganizmaların pro ve anti-inflamatuar immün hücre popülasyonlarını ve farklı otoimmün hastalıklar ile patolojik olarak bağlı sitokinlerin dengesini etkilediğini göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda; sağlıklı bireylere kıyasla MS hastalarının intestinal mikrobiyotasında takson yüzde oranı ve mikroorganizma türünde farklılık olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular ile birlikte EAE'de, anormal intestinal mikrobiyota kompozisyonunun bir sonucu olarak Treg fonksiyonlarında da değişiklik olduğu saptanmıştır (Kirby ve Ochoa-Reparaz, 2018). Multipl sklerozda intestinal mikrobiyota, MSS demiyelinizasyonunun çevresel bir modülatörü olduğu hipotezi ilk olarak hayvan modeli olan EAE ile test edilmiştir. Mikrobiyotanın etkinliği, sağlık ve hastalık üzerindeki etkileri deneysel Germ Free (GF) hayvanlar kullanılarak incelenmiştir. İntestinal mikrobiyotanın MS gelişiminde önemli rol oynayabileceği hipotezini destekleyecek kanıtlar, sağlıklı kontroller ile kıyaslanan MS hastalarının spesifik

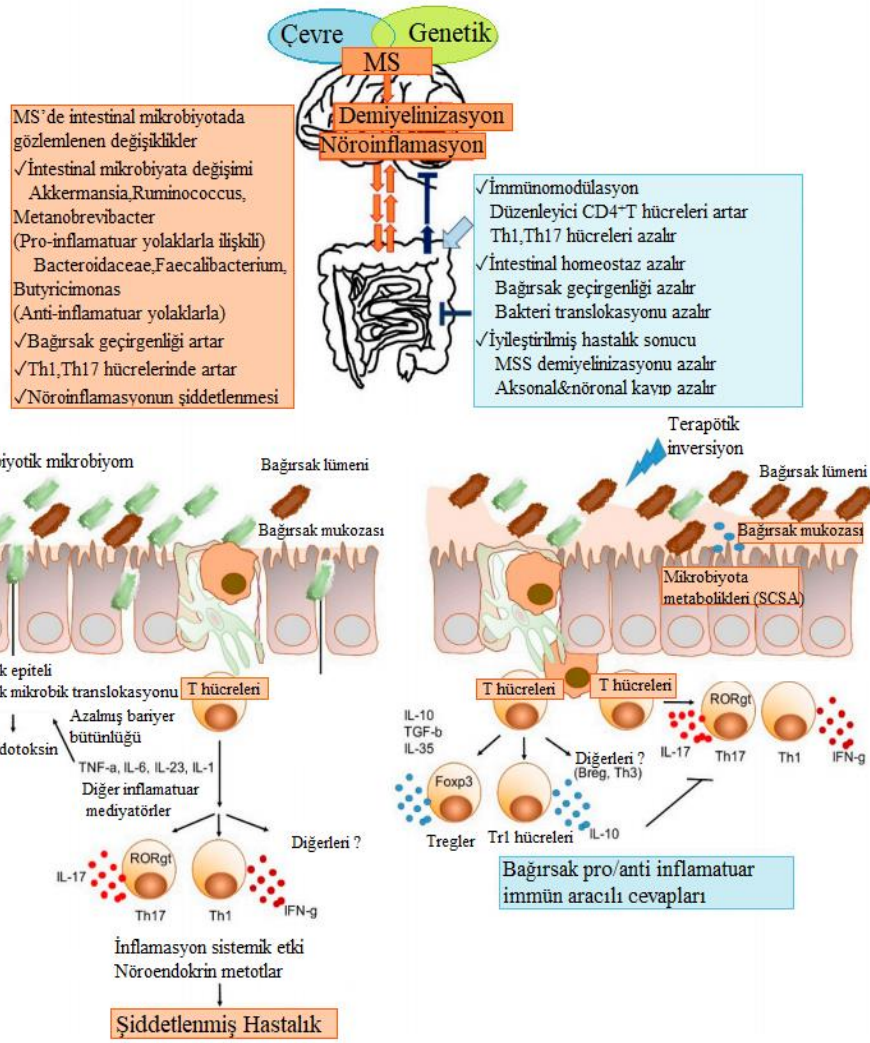
mikrobiyal taksonlarındaki değişimler ile elde edilmiştir. Ancak hastalığın intestinal mikrobiyota bileşimini etkileyip etkilemediği çelişkilidir. Multipl skleroz patolojisinin intestinal mikrobiyotayı nasıl etkilediğini anlamak ve hastalığın ilerlemesini önlemek için yeni terapötik yaklaşımlar hakkında çalışmalar devam etmektedir. İntestinal mikrobiyota ve MS arasında iki yönlü bir ilişki olduğu varsayılmaktadır. İntestinal mikrobiyota bileşimi, MS patolojisini şekillendirebilir ayrıca intestinal mikrobiyota değişimi hastalığın ilerlemesinde ve önlenmesinde etkili olabilir (Berer ve ark., 2017). Bununla birlikte, mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin nöroinflamatuvar etkilere neden olduğu da bildirilmiştir. Multipl skleroz hastalarının intestinal mikrobiyotasında gözlemlenen değişiklikler, hastalığı düzenleyebilecek fonksiyonel mekanizmalar ile desteklenmektedir. İntestinal fekal transplantasyon EAE'nin ilerlemesini etkileyebilir. Tek yumurta ikizlerinden fekal materyal, farelere nakledildiğinde spontan EAE insidansı üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Berer ve ark., 2017; Ochoa-Reparaz ve ark., 2017). Sağlıklı ikizlerin aksine multipl skleroz intestinal mikrobiyotası farelerde spontan EAE indüksiyon olasılığını etkilemiştir. Ayrıca MS hastalarından alınan dışkı, farelerde EAE'nin şiddetini arttırmıştır (Cekanaviciute ve ark., 2017).

Multipl skleroz hastalarında gözlenen intestinal mikrobiyota kompozisyonunun değişimi, MS patogenezinde rol oynayan MSS bağışıklığı (çevresel düzenleyici T hücre fonksiyonu dâhil), KBB geçirgenliği ve MSS'de yerleşik hücre aktivitesi gibi yollar ile immün fonksiyonları düzenlemektedir. İntestinal mikrobiyota, MSS'de KBB'nin geçirgenliğini düzenlemek, astrosit patogenezinin azaltmak, mikroglia hücrelerini aktive etmek ve miyelinizasyon sürecinde etkili olmak gibi birçok fonksiyonda rol oynamaktadır (Mirza ve Mao-Draayer, 2017). Bakteriyel patojenlerin MS'nin başlatıcısı olarak hareket edip etmediği net olarak bilinmemekle birlikte, intestinal mikrobiyota tarafından üretilen çeşitli metabolik yan ürünler MSS'yi etkileyebileceği ve böylece MS patogenezinde yer alan otoimmüniteyi baskılayabileceği belirtilmektedir (Shahi ve ark., 2017).

Yapılan bazı araştırmalarda, MS hastalarının sağlıklı kontrollere göre özellikle *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* kompozisyonunda farklılıklar bulunmuştur. Son zamanlarda *Parabacteroides* ve *Prevotella* (*Phylum Bacteroidetes* altında) ve *Adlercreutzia* (*Phylum Actinobacteria* altında) sağlıklı kontrollere göre

RRMS'li hastalarda azalırken *Pseudomonas*, *Mycoplana*, *Haemophilus* (*Phylum Proteobacteria* altında) hastalarında daha fazla bulunmuştur (Dorca-Arevalo ve ark., 2008; Shahi ve ark., 2017). Miyake ve arkadaşlarının çalışmasında MS hastalarında daha az miktarda *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*'e ve daha yaygın *Actinobacterial* türlerine rastlanmıştır (Miyake ve ark., 2015). Cins bazında ise *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella* ve *Anaerostipes* azalırken *Bifidobacterium* ve *Streptococcus*'un sağlıklı kontrollere göre arttığı belirtilmiştir (Miyake ve ark., 2015). Cekanaviciute ve arkadaşları RRMS hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında *Parabacteroides distasonis*'in azaldığını, Jangi ve arkadaşları ilaç tedavisi alan RRMS hastalarını ilaç tedavisi almayanlarla kıyasladıklarında *Prevotella*'nın arttığını, Castillo-Alvarez ve arkadaşları interferon b-1b tedavisi alanlarda *Prevotella copri*'nin azaldığını göstermiştir (Jangi ve ark., 2016; Cekanaviciute ve ark., 2017; Castillo-Alvarez ve ark., 2018). Probiyotik mikroorganizmalar, konağın mikrobiyal patojenlere karşı spesifik olmayan direncini uyararak onları yok etmeye yardımcı olmaktadır. Probiyotik mikroorganizmalar intestinal mikrobiyal ortamı ve bağırsağın geçirgenlik bariyerini stabilize ederek inflamatuvar sürece karşı korucu etki göstermektedir (Ashraf ve Shah, 2014).

Probiyotiklerin intestinal inflamasyondaki koruyucu anti-inflamatuvar etkilerini açıklamak için birden çok etki mekanizması önerilmiştir. Bunlar arasında Th-17 aktivitesinin ve toll benzeri reseptör ailesi gibi örüntü tanıma reseptörlerinin sinyalleşmesiyle Th-17 aktivitesinin ve interlökin-17 (IL-17) üretiminin bastırılması yer almaktadır (Tanabe, 2013). Şekil 6'da MS ve mikrobiyota arasındaki ilişki açıklanmıştır.



Şekil 6. Multiple skleroz ve mikrobiyota arasındaki ilişki (Kirby ve Ochoa-Reparaz, 2018'den uyarlanmıştır)

Yapılan sınırlı sayıda çalışmada probiyotik takviyesinin EDSS, bilişsel fonksiyonlar, inflammatuar faktörler, insülin metabolizması, kolesterol, malondialdehit konsantrasyonları üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (Kouchaki ve ark., 2017; Tamtaji ve ark., 2017). Ayrıca son yıllarda Tankou ve arkadaşları MS hastaları ve sağlıklı kontrollere probiyotik takviyesi vererek yaptığı bir çalışmada; probiyotik takviyesinin MS'de azaldığı bilinen *Lactobacillus* gibi birkaç taksonu arttırdığını tespit etmiştir. Probiyotik kullanımının, *Akkermansia* ve *Blautia* dâhil olmak üzere MS'de daha önce disbiyotik ile ilişkili taksonları azalttığı gözlemlenmiştir (Tankou ve ark., 2018).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırmanın Örneklemi, Yeri ve Zamanı

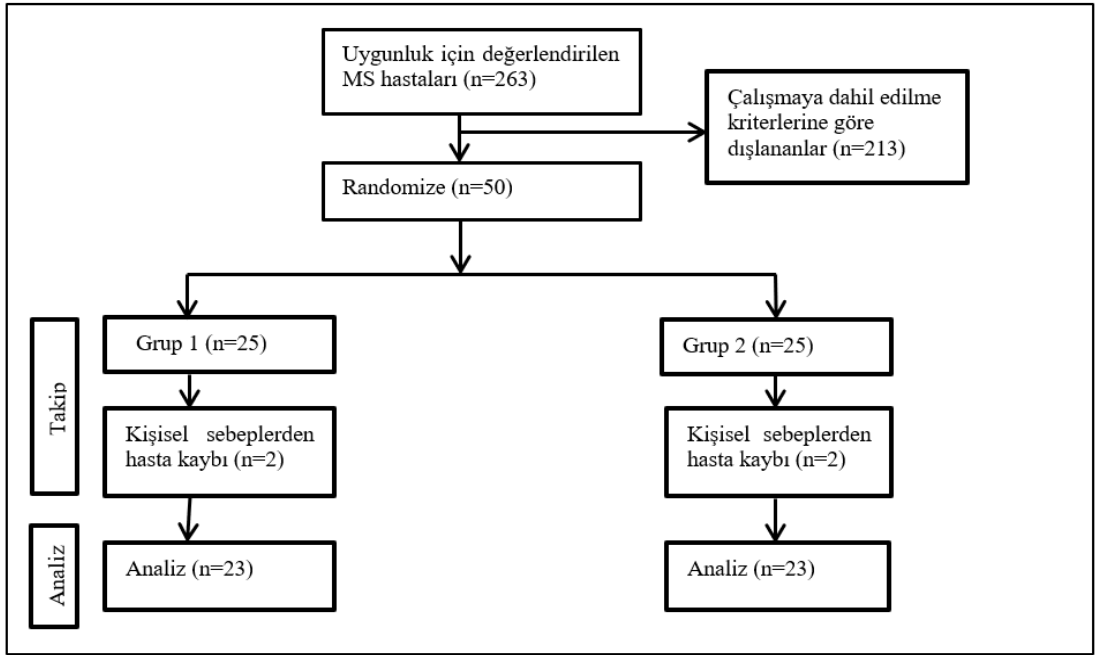
Örneklem hacmi hesaplanırken, referans olarak “Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, Bahmani F, Daneshvar Kakhaki R, Akbari E, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Asemi Z: Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multipl sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr, 2016. doi:10.1016/j.clnu.2016.08.015” makalesi baz alınıp kan parametreleri için insülin direnci (HOMA-IR) ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bağımlı iki örneklem ortalamasını karşılaştırmak için birinci grubun ortalaması $-0,6\pm0,8$; ikinci grubun ortalaması $0,2\pm1,0$ olarak alındığında $\alpha=0,05$ (%95 güven aralığı sınırları içinde) %86,4 güç ile örneklem sayısı 50 kişi olarak hesaplanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Örneklem hesabında baz alınan makaledeki referans değerler

HOMA-IR		
Grup	$\bar{x}\pm ss$	n
Grup 1	$-0,6\pm0,8$	25
Grup 2	$0,2\pm1,0$	25

n:Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma

Deneyssel olarak planlanan çalışma, Temmuz 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, MS polikliniğinde yürütülmüştür. Araştırmanın yürütüldüğü tarihlerde MS polikliniğine başvuran toplam 263 MS hastası çalışmaya dâhil edilme kriterlerine göre değerlendirilmiştir (Şekil 7). Değerlendirme sonucu 50 MS hastasına çalışma hakkında bilgi verilerek hastalardan onam formu alınmıştır. Hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu Ek-1’de sunulmuştur. 50 RRMS hastası randomize edilerek eşit sayıda olacak şekilde “Grup 1” ve “Grup 2” olarak ayrılıp birinci gruba tıbbi beslenme tedavisi, ikinci gruba ise tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi verilmiştir. Çalışma sırasında her iki gruptan ikişer kişi kişisel sebeplerden (yer değişikliği, probiyotik kullanımından vazgeçme, takipsizlik ve endoskopi) çalışmadan ayrılmıştır ve çalışma 46 kişi ile sonlandırılmıştır.



Şekil 7. Hasta akış diyagramı

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış olup Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, MS polikliniğinde takipli hasta olmak,
- Relapsing-remitting MS olmak,
- On sekiz yaş ve üzeri olmak,
- Atak döneminde olmamak,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek,
- İletişim kurma güçlüğü, işitme ve görme sorunu olmamak,
- Okur-yazar olmak,
- Bağırsak cerrahisi öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya başka bir otoimmün hastalık öyküsü olmamak,
- Aktif veya geçirilmiş malignite öyküsü olmamak.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- On sekiz yaşından küçük olmak,
- Atak döneminde olmak,
- Relapsing-remitting MS harici diğer klinik seyirle takipli olmak,

- Yazılı onam vermeyi etkileyecek düzeyde kognitif etkilenme ya da aktif psikotik bozukluğa sahip olmak,
- Başka bir otoimmün hastalık ve aktif veya geçirilmiş malignite öyküsü olmak,
- Düzenli olarak probiyotik takviyesi ya da probiyotik içeriği yüksek besinler tüketmek,
- Gebe olmak veya gebelik planlamak, emzikli olmak.

3.1.2. Araştırmanın Etik Kurul ve Çalışma İzni

Çalışma için 04.10.2018 tarihli OMÜ KAEK 2018/307 sayılı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Ek 2) ve 31.07.2018 tarihli 28050591-044-E.76847 sayılı çalışmanın yapılacağı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden gerekli izinler alınmıştır (Ek 3). Etik kurul izni 05.07.2018 tarihinde alınmış olup başlık değişikliği nedeni ile 04.10.2018 tarihinde tekrar düzeltme yapılmıştır.

3.1.3. Araştırma Verilerinin Toplanması

Araştırmanın verilerinin toplanmasında araştırmacı tarafından değerlendirilen yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kronik hastalıklar, sigara-alkol içme durumu, ilaç kullanma durumu, ana-ara öğün sayısını içeren dokuz soruluk sosyodemografik bilgi anket formu, Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Yeme Tutum Testi-40 (YTT-40), Yaşam Kalitesi Formu (SF-36), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS), üç günlük besin tüketim kaydı olmak üzere yedi tip form kullanılmıştır.

3.2. Metot

3.2.1. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma Şekil 8'de gösterildiği gibi planlanmış olup çalışmaya katılan hastalar "Grup 1" ve "Grup 2" olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Birinci gruba bireye özgü diyet tedavisi (%50-60 karbonhidrat, %25-30 yağ, %15-20 protein) ikinci gruba ise bireye özgü diyet tedavisine (%50-60 karbonhidrat, %25-30 yağ, %15-20 protein) ek olarak probiyotik takviyesi verilerek iki ay boyunca takipleri sağlanmıştır. Probiyotik olarak ikinci gruba *Bifidobacterium lactis BB-12®* ($1,25 \times 10^9$), *Lactobacillus acidophilus LA-5®* ($1,25 \times 10^9$), *Lactobacillus paracasei L.CASEI431®* ($1,25 \times 10^9$), *Lactobacillus*

rhamnosus GG LGG® (1,25x 10⁹) içeren bir şişe probiyotik kapsül (60 adet) verilmiştir. Kullanılacak ürünün bitkisel olmasına ayrıca şeker, nişasta, maya, buğday, gluten, soya ve süt ürünleri gibi potansiyel alerjenleri, renklendiricileri, yapay aromaları, tatlandırıcıları ve koruyucu maddeleri içermemesine dikkat edilmiştir (Saxelin ve ark., 2010). Hastaların probiyotiği günde bir sefer yemekten sonra almaları önerilmiştir (Razmpoosh ve ark., 2019). Hastaların her gün düzenli alımını sağlamak için hastalarla telefon görüşmeleri ve WhatsApp mesajlarıyla hatırlatmalar yapılmıştır. Hastalara verilen probiyotikler araştırmacı tarafından karşılanmış olup proje ya da firma desteği alınmamıştır.



Şekil 8. Genel çalışma planı

3.2.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda (iki ay sonunda); metabolik durum üzerine etki olarak; rutinde bakılan biyokimyasal bulgulara, fonksiyonel durum üzerine etki olarak; antropometrik ölçümlere, özürülük durumuna, uyku durumuna, yeme tutumuna ve yaşam kalitesine psikolojik durum üzerine etki olarak ise; depresyon durumuna bakılmıştır (Tablo 3).

İlk görüşmede sosyodemografik bilgiler hastalarla yüz yüze görüşülerek anket formuyla sorgulanmıştır (Ek 4). Hastaların diğer klinik bilgilerine hasta dosya bilgi sisteminden ulaşılmıştır.

Tablo 3. Araştırmada değerlendirilen ölçek ve parametreler

Metabolik	Biyokimyasal Bulgular	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol (HDL-K), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol (LDL-K), Trigliserid (TG), Total Kolesterol (TK), Açlık Kan Glukozu, Hemotokrit, Potasyum, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Hemoglobin, B ₁₂ Vitamini, D Vitamini, Tiroid Stimülan Hormon (TSH), Ürik Asit, Kreatinin, Kan Üre Nitrojen Testi (BUN), Sodyum
	Antropometrik Ölçümler	Boy Uzunluğu, Vücut Ağırlığı, Beden Kütle İndeksi (BKİ), Bel Çevresi (BÇ), Kalça Çevresi (KÇ), Üst Orta Kol Çevresi (ÜOKÇ), Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (TDKK)
Fonksiyonel	Bioelektriksel İmpedans Analizi	Yağ Oranı, Yağ Kütlesi, Kas Kütlesi
	Uyku Durumu	Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
	Yeme Tutumu	Yeme Tutum Testi-40
	Yaşam Kalitesi	Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36)
	Engellilik Durumu	Genişletilmiş Özürlülük Skalası (EDSS)
Psikolojik	Depresyon Durumu	Beck Depresyon Envanteri (BDE)
	Besin Tüketim Kaydı	Sağlıklı Yeme İndeksi

3.2.3. Biyokimyasal Parametreler

Araştırmaya alınan tüm hastaların rutinde bakılan biyokimya sonuçlarına hasta bilgi sisteminden ulaşılmıştır. Biyokimyasal ölçüm analizlerinde, aynı merkezde olmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi biyokimya laboratuvarındaki cihazlar kullanılmaktadır (Tablo 4) ve bu laboratuvardaki referans değerler baz alınmıştır (Ek 5).

Tablo 4. Biyokimyasal ölçüm yapılan cihaz ve yöntemler

Biyokimya Testleri	
Sodyum, Potasyum, Klor	Cihaz: Roche Diagnostic, Cobas 8000 Analyzer Series Modül: İSE Modülü Yöntemi: İndirekt İSE
Açlık Kan Glukozu, AST, ALT, TK, TG, LDL-K, HDL-K, Demir, Demir Bağlama Kapasitesi, Kreatinin, Ürik Asit, BUN	Cihaz: Roche Diagnostic, Cobas 8000 Analyzer Series Modül: c701, c502 Yöntem: Spektrofotometrik Ölçüm
Hormon Testleri	
Ferritin, B ₁₂ vitamini, TSH	Cihaz: Roche Diagnostic, Cobas 8000 Analyzer Series Modül: e602 Yöntem: Elektrokemilüminesans Ölçüm
Hemogram Testleri	
Hemoglobin	Cihaz: Sysmex, XN-3000 Yöntem: Siyanürsüz Sodyum Lauril Sülfatla (SLS) Fotometrik Ölçüm
Hemotokrit	Cihaz: Sysmex, XN-3000 Yöntem: Kümülatif Toplam
C reaktif protein (CRP)	Cihaz: Siemens Model: BN-2 Yöntem: Nefelometrik Ölçüm
D vitamini	Cihaz: Termo Yöntem: HPLC

3.2.4. Hastaların Antropometrik Ölçümleri

Hastaların araştırmacı tarafından boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ve triceps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) ölçümleri alınmıştır. Boy uzunluğu ölçümü santimetre olarak (cm); baş Frankfort düzleminde, topuklar bitişikken sırt, kalça ve topuklar arka düzleme teğet olacak şekilde boy ölçer ile alınmıştır (Foley ve ark., 2009). Bireylerin üzerinde hafif giysiler varken ve aç durumdayken “Tanita BC 418 Segmentel Body Composition Analyzer” cihazıyla vücut ağırlığı kilogram (kg) cinsinden ölçülmüştür. “Vücut ağırlığı (kg)/ boy (m)²” denklemi kullanılarak BKİ hesaplanmış ve WHO’nun yetişkinler için BKİ sınıflaması baz alınmıştır (Tablo 5) (WHO, 2004).

Tablo 5. WHO'ya göre yetişkinlerde BKİ sınıflaması

BKİ (kg/m ²)	BKİ grup
<18,5	Zayıf
18,5-24,99	Normal
25,0-29,99	Fazla kilolu
≥30	Şişman

Hasta ayakta ve dik konumdayken alt kaburga kemiği ile krista iliyak arası bulunup orta noktadan 0,1 cm'ye duyarlı esnemeyen mezür ile bel çevresi (cm) ölçülmüştür (WHO, 2008). Cinsiyete göre BÇ değerlendirmesi tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. WHO'ya göre yetişkinlerde bel çevresi (cm) değerine göre değerlendirme

Bel çevresi (cm)		
Cinsiyet	Risk	Yüksek risk
Erkek	≥94	≥102
Kadın	≥80	≥88

Kollar yanda serbest, ayakları hafif açık, ayakta ve dik konumda olan hastanın yan tarafına geçilerek en geniş noktadan kalça çevresi ölçümü 0,1 cm duyarlı esnemeyen mezür ile alınmıştır (Foley ve ark., 2009).

Hastaların bel/kalça oranları “[bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm)]” denklemiyle hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü bel/kalça çevresi oranını erkeklerde <0,90 ve kadınlarda <0,85 olmasını önerilmiştir (WHO, 2008).

Üst orta kol çevresi (cm), hasta ayakta ve dik konumdayken omuzda skapulanın akromial prosesi (lateral çıkıntısı) ile dirsekte ulnanın olekranon (inferior çıkıntısı) prosesi arası orta noktasından 0,1 cm duyarlı esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. Yetişkinler için ÜOKÇ değerleri tablo 7'de verilmiştir (Pekcan, 2013).

Tablo 7. Yetişkin bireyler için üst orta kol çevresi (cm) değerleri (Pekcan, 2013)

Yaş(yıl)	Persentiller							
	5	10	25	50	75	90	95	
Üst Orta Kol Çevresi (cm)								
Erkek								
18-74	31.8	26.4	27.6	29.6	31.7	33.9	36.0	37.3
18-24	30.9	25.7	27.1	28.7	30.7	32.9	35.5	37.4
25-34	32.3	27.0	28.2	30.0	32.0	34.4	36.5	37.5
35-44	32.7	27.8	28.7	30.7	32.7	34.8	36.3	37.1
45-54	32.1	26.4	27.8	30.0	32.0	34.2	36.2	37.6
55-64	31.5	25.6	27.3	29.6	31.7	33.4	35.2	36.5
65-74	30.5	25.3	26.5	28.5	30.7	32.4	34.4	35.5
Kadın								
18-74	29.4	23.2	24.3	26.2	28.7	31.9	35.2	37.8
18-24	27.0	22.1	23.0	24.5	26.4	28.8	31.7	34.3
25-34	28.6	23.3	24.2	25.7	27.8	30.4	34.1	37.2
35-44	30.0	24.1	25.2	26.8	29.2	32.2	36.2	38.5
45-54	30.7	24.3	25.7	27.5	30.3	32.9	36.8	39.3
55-64	30.7	23.9	25.1	27.7	30.2	33.3	36.3	38.2
65-74	30.1	23.8	25.2	27.4	29.9	32.5	35.3	37.2

Triceps deri kıvrım kalınlığı hasta ayaktayken dirsek 90° açığa getirilerek omuzda akromion ile dirsekte olekranon arası orta noktadan 1 cm yükseklikten skinfold kaliper aleti (Şekil 9) ile ölçülmüştür. Tüm bu ölçümler hastaların sağ tarafından alınmıştır. Yetişkinler için TDKK değerleri tablo 8’de verilmiştir (Pekcan, 2013).

Tablo 8. Yetişkinlerde TDKK değerine göre değerlendirme (Pekcan, 2013)

Yaş(yıl)	Persentiller							
	5	10	25	50	75	90	95	
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)								
Erkek								
18-74	12.0	4.5	6.0	8.0	11.0	15.0	20.0	23.0
18-24	11.2	4.0	5.0	7.0	9.5	14.0	20.0	23.0
25-34	12.6	4.5	5.5	8.0	12.0	16.0	21.6	24.0
35-44	12.4	5.0	6.0	8.5	12.0	15.5	20.2	23.0
45-54	12.4	5.0	6.0	8.0	11.0	15.0	20.0	25.5
55-64	11.6	5.0	6.0	8.0	11.0	14.0	18.0	21.5
65-74	11.8	5.5	5.5	8.0	11.0	15.0	19.0	22.0
Kadın								
18-74	23.0	11.0	13.0	17.0	22.0	28.0	34.0	37.5
18-24	19.4	9.4	11.0	14.0	18.0	24.0	30.0	34.0
25-34	21.9	10.5	12.0	16.0	21.0	26.5	33.5	37.0
35-44	24.0	12.0	14.0	18.0	23.0	29.5	35.5	39.0
45-54	25.4	13.0	15.0	20.0	25.0	30.5	36.0	40.0
55-64	24.9	11.0	14.0	19.0	25.0	30.5	35.0	39.0
65-74	23.3	11.5	14.0	18.0	23.0	28.0	33.0	36.0

Vücut bileşimlerinin analizi ve adipozitenin belirlenmesinde vücut kompozisyonu ölçümleri biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile “Tanita BC 418 Segmentel Body Composition Analyzer” cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 10). Yağ dokusuyla yağsız doku arasındaki elektriksel geçirgenlik farkına dayanan bu yöntemde zayıf elektriksel akım (50 KHz) impedansı ile ölçüm sağlanmaktadır. Vücut kompozisyonu; kas ve yağ kütlesi (kg), vücut suyu (%) ve yağ oranı (%) olarak tayin edilmektedir. Hastaların ölçümden 24 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmamaları ve alkol kullanmamaları, kadınların menstruasyon döneminde olmamaları, test öncesi sıvı tüketmemeleri ve hastaların kalp pili ve protezi olmaması gerekmektedir. Ayrıca hastaların üzerinde metal içerikli eşyalar bulunmadan hafif giysilerle ve ayakkabısız olmaları gerekmektedir (Yalin ve ark., 2018).

3.2.5. El Kavrama Gücünün Değerlendirilmesi

El kavrama gücü için Grip Strength dinamometre kullanılmıştır (Şekil 11). Omuzlar adduksiyon ve nötral pozisyonda, el bileği 0° ekstansiyonda olacak şekilde dirsek gövdeye yakın hasta ayakta dik pozisyondayken el kavrama gücü dinamometre ile ölçülmüştür. Tüm hastalara önce gösterilip sonra tüm güçleri ile sıkmaları söylenmiştir. Ölçüm iki kez sağ elden ve iki kez sol elden olmak üzere toplamda dört kez tekrarlanıp ortalaması alınmıştır ve birim olarak kg kullanılmıştır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada el kavrama gücü referans değerleri sağ ve sol el için, sırası ile erkeklerde 42.3 ± 7.3 kg ve 41.5 ± 7.3 kg; kadınlarda ise 24.7 ± 5.2 kg ve 23.2 ± 5.0 kg olarak saptanmıştır (Kılıç ve Pekcan, 2012).



Şekil 9. Kaliper



Şekil 10. Tanita



Şekil 11. Dinamometre

3.2.6. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

Uyku sorunları saptamak amacıyla en yaygın olarak kullanılan uyku kalitesini ve bozukluğunu geçmiş bir aylık süre zarfında değerlendiren PUKİ (Ek 6), 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Buysse ve ark., 1989). Ülkemizde PUKİ’nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır ve araştırmada kullanılması için alınan izin Ek 7’de sunulmuştur. On dokuz tanesi geri bildirim sorusu ve beş tanesi eş ya da oda arkadaşı tarafından cevaplanacak sorulardan oluşan ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,79 olarak bulunmuştur (Ağargün ve ark., 1996). Son beş sorusu klinik bilgi için değerlendirilen ölçeğin puanlaması; “öznel uyku kalitesi” (1. bileşen), “uyku latansı” (2. bileşen), “uyku süresi” (3. bileşen), “alışılmış uyku etkinliği” (4. bileşen), “uyku bozukluğu” (5. bileşen), “uyku ilacı kullanımı” (6. bileşen) ve “gündüz işlev bozukluğu” (7. bileşen) olmak üzere 18

soru üzerinden hesaplanmaktadır. Toplam puan 0-21 arasında olup her bir sorunun yanıtı belirti sıklığına göre 0-3 arasında puan almaktadır. Toplam puanın beşin üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir (Tablo 9) (Ağargün ve ark., 1996).



Tablo 9. Pittsburg uyku kalitesi indeksi puanlaması

1. Bileşen Öznel uyku kalitesini	Soru 6'nın puanlaması ile elde edilir.														
2. Bileşen Uyku latansı	Soru 2 ve 5a'nın puanlaması ile elde edilir. Soru 2 için; <table border="1"><tr><td><15 dakika (dk) =0 puan</td><td>16-30 dk =1 puan</td><td>31-60 dk = 2 puan</td><td>>60 dk = 3 puan</td></tr></table> <table border="1"><tr><td>Soru 2 ve 5a'nın toplamı</td><td>Bileşen puanı</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>1-2</td><td>1</td></tr><tr><td>3-4</td><td>2</td></tr><tr><td>5-6</td><td>3</td></tr></table>	<15 dakika (dk) =0 puan	16-30 dk =1 puan	31-60 dk = 2 puan	>60 dk = 3 puan	Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı	0	0	1-2	1	3-4	2	5-6	3
<15 dakika (dk) =0 puan	16-30 dk =1 puan	31-60 dk = 2 puan	>60 dk = 3 puan												
Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı														
0	0														
1-2	1														
3-4	2														
5-6	3														
3. Bileşen Uyku süresi	Soru 4'ün puanlaması ile elde edilir														
4. Bileşen Alışılmış uyku etkinliği	Soru 1, 3 ve 4 ile hesaplanır. Yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Daha sonra soru 4 ile uyuma saatlerinin süresi saptanır ve aşağıdaki gibi alışılmış uyku etkinliği hesaplanır. Alışılmış Uyku Etkinliği (%) = Uyuma saatlerinin yüzdesi X 100 /Yatakta geçen saatlerin yüzdesi <table border="1"><tr><td>Alışılmış Uyku Etkinliği</td><td>Puanlama</td></tr><tr><td>Uyku etkinliği ≥ %85</td><td>0</td></tr><tr><td>%75 ≤ Uyku etkinliği < %84</td><td>1</td></tr><tr><td>%65 ≤ Uyku etkinliği < %74</td><td>2</td></tr><tr><td>Uyku etkinliği < %65</td><td>3</td></tr></table>	Alışılmış Uyku Etkinliği	Puanlama	Uyku etkinliği ≥ %85	0	%75 ≤ Uyku etkinliği < %84	1	%65 ≤ Uyku etkinliği < %74	2	Uyku etkinliği < %65	3				
Alışılmış Uyku Etkinliği	Puanlama														
Uyku etkinliği ≥ %85	0														
%75 ≤ Uyku etkinliği < %84	1														
%65 ≤ Uyku etkinliği < %74	2														
Uyku etkinliği < %65	3														
5. Bileşen Uyku bozukluğu	Soru 5b-j'nin hesaplanması ile elde edilir. Soru 5b, c, d, e, f, g, h, i, j sorulara ait skor toplamı aşağıdaki gibi hesaplanır. <table border="1"><tr><td>Soru 5b-5j toplamı</td><td>Puanlama</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>1-19</td><td>1</td></tr><tr><td>10-18</td><td>2</td></tr><tr><td>19-21</td><td>3</td></tr></table>	Soru 5b-5j toplamı	Puanlama	0	0	1-19	1	10-18	2	19-21	3				
Soru 5b-5j toplamı	Puanlama														
0	0														
1-19	1														
10-18	2														
19-21	3														
6. Bileşen Uyku ilacı kullanımı	Soru 7'nin puanlaması ile elde edilir														
7. Bileşen Gündüz işlev bozukluğu	Soru 8 ve 9'un puanlaması ile elde edilir. <table border="1"><tr><td>Soru 8 ve 9'un toplamı</td><td>Puanlama</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>1-2</td><td>1</td></tr><tr><td>3-4</td><td>2</td></tr><tr><td>5-6</td><td>3</td></tr></table>	Soru 8 ve 9'un toplamı	Puanlama	0	0	1-2	1	3-4	2	5-6	3				
Soru 8 ve 9'un toplamı	Puanlama														
0	0														
1-2	1														
3-4	2														
5-6	3														

3.2.7. Yeme Tutum Testi-40

Aneroksiya nevroza gelişme riskine bağlı olarak 11 yaşından büyük kişilere uygulanan yemek yemeye yönelik tutum ve davranışlardaki bozulmaları değerlendiren YTT-40 Garner ve Garfinkel tarafından 1979 yılında geliştirilmiştir. Cronbach Alfa iç tutarlık katsayısı 0,87 olarak bulunmuştur ve ölçeğin kesim noktası 30 olarak belirlenmiştir (Garner ve Garfinkel, 1979) (Ek-8). Ölçek, bireylerin yeme bozukluğu gelişme risklerini değerlendirmek üzere daha sonraki çalışmalarda klinik örneklem haricinde de kullanılmıştır. Ülkemizde ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Savaşır ve Erol tarafından 1989 tarafından yapılmıştır ve Cronbach Alfa iç tutarlık katsayısı 0,70 olarak belirtilmiştir (Erol ve Savaşır, 1989). “Daima”, “çok sık”, “sık sık”, “bazen”, “nadiren” ve “hiçbir zaman” olmak üzere altılı likert tipinde değerlendirilen ölçek 40 maddeden oluşmaktadır. Ölçek puanlanırken 1., 18., 19., 23., 27. ve 39. sorular için bazen “1 puan”, nadiren “2 puan” ve hiçbir zaman “3 puan”, diğer seçenekler “0 puan” olarak değerlendirilmektedir. Geriye kalan sorularda ise daima “3 puan”, çok sık “2 puan” ve sık sık “1 puan”, diğer seçenekler ise “0 puan” olarak değerlendirilmektedir. Toplam ölçeğin değerlendirilmesi 0-120 puan arasındadır. Bu ölçeğe göre 30 puan ve üstü yeme tutum bozukluğuna yatkınlık olarak kabul edilmektedir.

3.2.8. Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36)

Araştırmada yaşam kalitesini değerlendirmede SF-36 kullanılmıştır (Ek 9). Yaşam kalitesini ölçmede kullanılan en yaygın ölçeklerden biri olan SF-36, Ware ve arkadaşları tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir (Ware ve Sherbourne, 1992). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır ve alt ölçeklerin Cronbach alfa değerleri 0,73-0,76 arasında bulunmuştur (Koçyiğit ve ark., 1999). Ölçeğin çalışmada kullanılması için alınan izin Ek 10’da sunulmuştur. Ölçek; “fiziksel fonksiyon” (10 madde), “fiziksel rol güçlüğü” (4 madde), “emosyonel rol güçlüğü” (3 madde), “enerji/canlılık” (4 madde), “ruhsal sağlık” (5 madde), “sosyal işlevsellik” (2 madde), “ağrı” (2 madde), “genel sağlık algısı” (6 madde) olmak üzere sekiz alt kategori ve 36 sorudan oluşmaktadır (Tablo 10). Ölçeğin ikinci sorusu son 12 aydaki sağlık değişimi algısını içermekle birlikte diğer sorular son dört hafta göz önüne alınarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin dördüncü ve beşinci sorusu evet/hayır, diğer sorular 3, 5 ve 6’lı likert tipi derecelendirme ile

değerlendirilmektedir. Ölçeğin alt bileşenleri 0-100 arasında puanlanmaktadır ve “0 puan” kötü sağlık durumunu, “100 puan” ise iyi sağlık durumu ifade etmektedir (Tablo 11).

Tablo 10. Yaşam kalitesi ölçeğinin (SF-36) alt kategorileri

SF-36 Alt Kategoriler	Sorular
Fiziksel fonksiyon	(3+4+5+6+7+8+9+10+11+12)/10
Fiziksel rol güçlüğü	(13+14+15+16)/4
Emosyonel rol güçlüğü	(17+18+19)/3
Enerji/canlılık	(23+27+29+31)/4
Ruhsal sağlık	(24+25+26+28+30)/5
Sosyal işlevsellik	(20+32)/2
Ağrı	(21+22)/2
Genel sağlık algısı	(1+2+33+34+35+36)/6

Tablo 11. Yaşam kalitesi ölçeği (SF-36) puanlaması

Sorular	Puanlaması					
1, 2, 20, 22, 34, 36	1-100	2-75	3-50	4-25	5-0	
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1-0	2-50	3-100			
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1-0	2-100				
21, 22, 26, 27, 30	1-100	2-80	3-60	4-40	5-20	6-0
24, 25, 28, 29, 31	1-0	2-20	3-40	4-60	5-80	6-100
32, 33, 35	1-0	2-25	3-50	4-75	5-100	

Demiral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşam kalitesi ölçeği alt bileşenlerinin cinsiyete göre Türkiye ortalama değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 12) (Demiral et al., 2006).

Tablo 12. Türk toplumunun cinsiyete göre SF-36 standartları

Sf-36 Alt Kategorileri	Kadın (x±ss)	Erkek (x±ss)
Fiziksel fonksiyon	80,6±21,7	87,2±17,1
Fiziksel rol güçlüğü	82,9±28,6	89,8±19,3
Emosyonel rol güçlüğü	89,0±22,5	92,8±15,1
Enerji/canlılık	63,4±13,7	65,7±11,9
Ruhsal sağlık	70,1±11,4	71,0±10,6
Sosyal işlevsellik	90,1±12,9	91,7±12,8
Ağrı	81,0±20,2	85,1±16,4
Genel sağlık algısı	69,1±16,9	73,6±14,9

3.2.9. Beck Depresyon Envanteri

Hastaların depresyon durumunun değerlendirilmesinde BDE kullanılmıştır (Ek 11). Bu ölçek, Beck ve arkadaşları tarafından 1961 yılında depresyonlu hastalarda en sık görülen duysal, somatik, bilişsel ve motivasyona dayalı belirtilerden yola çıkılarak geliştirilmiştir (Beck ve ark., 1961). Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,80 olarak bulunmuştur (Hisli, 1989). Çalışmada envaterin kullanılabilmesi için gerekli izin Hisli'ye danışılarak alınmıştır (Ek 12). Likert tipinde olan ölçek; üzüntü, kötümser bakış açısı, suçluluk duygusu ve iştahsızlık gibi depresyon belirtilerini sorgulayan 21 maddeden oluşmaktadır. Her soru, belirtilerin derecesine göre 0-3 puan arasında değişen dört ifadeden oluşmaktadır. Ölçekte alınabilecek en yüksek puan 63 olup en düşük puan 0'dır. Toplam "0-9 puan" arası depresyon belirtisinin olmadığını, 10-19 puan arası hafif derecede, 20-28 puan arası orta derecede, 29-63 puan arası şiddetli derecede depresyon belirtisinin olduğunu göstermektedir (Ghaffarilaleh ve ark., 2019).

3.2.10. Genişletilmiş Özürülük Durum Ölçeği (EDSS)

Genişletilmiş Özürülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scala-EDSS), MS hastalarında fonksiyonel durumu değerlendirmek için Kurtzke tarafından, 1983 yılında geliştirilmiştir (Kurtzke, 1983). Ölçek "piramidal", "serebellar", "beyin sapı", "duysal", "barsak/mesane", "görme", "mental" ve "diğer işlevler" olmak üzere 8 işlevsel alanı nörolojik işlevler açısından kategorize ederek değerlendirmektedir (Ek

13). Hastaların şikâyetleri ile nörologlar tarafından yapılan nörolojik muayene sonucunda ölçeğe göre 0-10 arasında puan alınabilmektedir ve puanlar yükseldikçe, özürllülük derecesi de artmaktadır. “0=hiçbir semptom yok”, “10=MS’ye bağlı ölüm”ü ifade etmektedir. Sıfırdan sonraki ilk puan 1,0’dır ve daha sonra klinik kötüleşme 0,5 puan aralıklarla belirtilmektedir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu performansa dayanmaktadır.

3.2.11. Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi

Diyet tedavisi ve probiyotik takviyesi almaya başlamadan önce hastalardan 24 saatlik hatırlatma yöntemi kullanılarak 3 günlük besin tüketim kaydı (iki gün hafta içi, bir gün hafta sonu olmak üzere) alınıp besin tüketim durumları değerlendirilmiştir (Ek 14). Hastalardan tükettikleri besinleri gram, adet, kâse, su bardağı, çay bardağı, yemek kaşığı, kepçe, dilim gibi ölçülerle kayıt etmeleri istenmiştir. Besinlerin porsiyon içerikleri için “Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifleri” kitabından ve besinlerin porsiyonları için “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar” kitabından yararlanılmıştır (Kutluay, 2003; Rakıcıoğlu ve ark., 2009). Besin tüketiminden sağlanan günlük enerji, makro ve mikro besin öğeleri hesaplamak için ‘Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi’ (BeBiS 7) BeBiS® (Beslenme Bilgi Sistemi, 2010, İstanbul: A Turkish Food Code and Nutrient Data Base; Ebispro for Windows, Stuttgart, Germany, Lisans No: 967680) kullanılmıştır. Programdan elde edilen veriler diyet referans değerleri (DRI) ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

3.2.12. Sağlıklı Yeme İndeksi Puanının Hesaplanması

Sağlıklı yeme indeksi “tam meyve”, “toplam sebze”, “koyu yeşil yapraklı sebze ve kurubaklagil”, “tahıl”, “süt grubu”, “toplam proteinli yiyecek”, “toplam deniz ürünleri ve bitkisel protein”, “yağ asitleri”, “işlenmiş tahıl”, “sodyum” ve “boş enerji kaynakları” olmak üzere toplamda 12 ayrı bileşenden oluşmaktadır. Bu bileşenlerin toplamı totalde 0-100 arası değer almaktadır. Hastaların 3 günlük besin tüketim kayıtlarından elde edilen veriler BEBİS programı ile analiz edilip sonuçlar SYİ-2010 ile değerlendirilmiştir. 0-50 puan arası “yetersiz diyet kalitesi”, 51-80 puan arası “geliştirilmesi gereken diyet kalitesi” ve 81-100 puan arası “iyi diyet kalitesi” olarak sınıflandırılmaktadır (Guenther ve ark., 2013).

Toplam meyve tüketimi puanlaması: Her 1000 kilokalorilik (kkal) besin tüketimi içerisinde meyve ve meyve suyu tüketiminden gelen miktar 189,2 gr ve üzeri ise hastaya “5 puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 189,2 gr’dan daha az ise tüketim miktarı ile orantılı olarak daha az puan verilmiştir. Hiç meyve ve meyve suyu tüketmemişse “0 puan” verilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

Tam meyve tüketimi puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde taze meyve, konserve, kurutulmuş meyvelerden 94,6 gr ve üzeri tüketen hastaya “5 puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 94,6 gr’dan daha az ise tüketim miktarıyla orantılı olarak daha az puan verilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

Toplam sebze tüketimi puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde toplam sebze tüketimi miktarı 260,2 gram ve üzeri ise bireye “5 puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 260,2 gr’dan daha az ise tüketim miktarıyla orantılı olarak daha az puan verilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

Koyu yeşil yapraklı sebzeler ve kurubaklagil tüketimi puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde koyu yeşil yapraklı sebzeler ve kurubaklagil tüketim miktarı 47,3 gr ve üzeri ise bireye “5 puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 47,3 gr’dan daha az ise tüketim miktarıyla doğru orantılı olacak şekilde daha az puan verilmiştir. Toplam proteinli besin bileşen puanı tam karşılanmamışsa, tam karşılayacak kadar miktar toplam proteinli besinler, deniz ürünleri ve bitkisel proteinler bileşenlerinden aktarılmıştır. Toplam proteinli besinler tam karşılandığında arta kalan miktar bu grupta ve toplam sebze grubunda sayılmıştır (Guenther ve ark., 2013).

Tahıl tüketimi puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde tahıl tüketimi miktarı 42,5 gram ve üzeri ise bireye “5 puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 42,5 gr’dan daha az ise tüketim miktarıyla doğru orantılı olacak şekilde daha az puan verilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

Süt grubu tüketim puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde süt grubu besin tüketim miktarı 307,5 gr ve üzeri ise bireye “10 puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 307,5 gr’dan daha az ise tüketim miktarıyla doğru orantılı olacak şekilde daha az puan verilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

Toplam proteinli yiyecekleri tüketimi puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde toplam proteinli yiyecekler tüketim miktarı 70,8 gr ve üzeri ise bireye “10

puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 70,8 gr’dan daha az ise tüketim miktarıyla doğru orantılı olacak şekilde daha az puan verilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

Deniz ürünleri ve bitkisel proteinler puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde deniz ürünleri ve bitki proteinleri tüketim miktarı 22,6 gr ve üzeri ise katılımcılara “5 puan” verilmiştir. Tüketim miktarı 22,6 gr’dan daha az ise tüketim miktarıyla doğru orantılı olacak şekilde daha az puan verilmiştir. Yağlı tohumlar bu bileşene dâhil edilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

Yağ asitleri tüketimi puanlaması: Yağ asitleri tüketimi puanlamasında (PUFA/MUFA)/Doymuş yağ asitleri oranı 2,5 ve üzerinde olması durumunda katılımcıya “10 puan” verilmiştir. Eğer bu oran en fazla 1,2 ise “0 puan” verilmiştir. Arada kalan değerler orantılı olarak puanlandırılmıştır (Guenther ve ark., 2013).

İşlenmiş tahıllar puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde işlenmiş tahıl tüketim miktarı en fazla 51 gr ise “10 puan” verilmiştir. Eğer tüketim 121,9 gram ve fazla ise katılımcılara “0 puan” verilmiştir. Arada kalan değerler orantılı olarak puanlandırılmıştır (Guenther ve ark., 2013).

Sodyum alımı puanlaması: Her 1000 kkal’lik besin tüketimi içerisinde sodyum alımı miktarının 1,1 gram ve daha az ise katılımcıya “10 puan” verilmiştir. Alınan sodyum miktarının her 1000 kkal başına 2 gr veya 2 gr’dan fazla olması durumunda katılımcıya “0 puan” verilmiştir. Dolayısıyla bireyin sodyum alımı arttıkça almış olduğu puan azalmıştır. Arada kalan değerler orantılı olarak puanlandırılmıştır (Guenther ve ark., 2013).

Boş enerji kaynakları puanlaması: Katı yağlar, alkol ve sonradan eklenmiş şekerden gelen enerjiyi içermektedir. Boş enerji kaynakları puanı hesaplanırken alınan enerjinin en fazla %19’una denk gelen tüketimi olan katılımcılara “20 puan” verilmiştir. Eğer tüketim alınan enerjinin %50’sine denk veya fazla ise “0 puan” verilmiştir (Guenther ve ark., 2013).

3.2.13. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistik değerlendirmede SPSS (Statistical Package Program for Social Science for Windows 21.0) paket programı kullanılmıştır. Sosyo-demografik verilerde birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x}\pm ss$), ortanca (minimum-maksimum) değerler verilerek tablolar oluşturulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare kullanılmıştır. Grupların sayısal değişkenlerine

ait verilerin normallik dağılımları, Shapiro–Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki s¼rekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım g¼steren değişkenler için Student' t testi veya tek y¼nl¼ ANOVA testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U analizi veya Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sayısal değerler arasındaki ilişkinin saptanmasında normal dağılım g¼steren değişkenlerde Pearson, normal dağılım g¼stermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değerini anlamlılık d¼zeyi olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

50 RRMS hastası eşit sayıda olacak şekilde “Grup 1” ve “Grup 2” olarak ayrılıp birinci gruba tıbbi beslenme tedavisi, ikinci gruba ise tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi verilerek yapılmıştır. Çalışmaya Temmuz 2018 tarihinde başlanmış olup başlangıçta hastalar dâhil edilme kriterlerine göre değerlendirilerek 50 MS hastası randomize edilmiştir. Birinci grup hastaların yaz aylarında, ikinci grup hastaların probiyotik takviyesinin elimize geç ulaşması nedeni ile kış aylarında çalışmaya katılımı sağlanmıştır. Çalışma sırasında her iki gruptan ikişer kişi kişisel sebeplerden (yer değişikliği, probiyotik kullanımından vazgeçme, takipsizlik ve endoskopi) çalışmadan ayrılmıştır. Çalışma toplamda takipli 46 MS hastası ile sonlandırılmıştır. Hastalara uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesinin çeşitli ölçek ve parametreler ile metabolik, fonksiyonel ve psikolojik durum üzerine etkisinin değerlendirildiği bulgular aşağıda verilmiştir.

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmada Grup 1’de 8 erkek (%34,8), 15 kadın (%65,2), Grup 2’de 6 erkek (%26,1), 17 kadın (%73,9) olmak üzere toplam 14 erkek (%30,4) ve 32 kadın hasta (%69,6) bulunmaktadır. Gruplara göre hastaların demografik özellikleri tablo 13’te verilmiştir. Birinci gruptakilerin 9’u ilköğretim (%39,1), 8’i lise (%34,8), 3’ü ön lisans (%13), 3’ü lisans (%13); ikinci gruptakilerin ise 9’u ilköğretim (%39,1), 8’i lise (%34,8), 5’i lisans (%21,7) ve 1’i lisansüstü (%4,3) eğitim düzeyine sahiptir. Birinci gruptaki hastaların %21,7’si, ikinci gruptakilerin %17,4’ü sigara kullanmaktadır. Her iki grupta da alkol kullanan hasta yoktur (%100,0). Grup 1’deki hastaların %4,3’ünde diyabet, %4,3’ünde tiroid, %4,3’ünde migren, %4,3’ünde huzursuz bacak sendromu, %4,3’ünde romatoid artrit; Grup 2’deki hastaların %4,3’ünde hipertansiyon, %4,3’ünde migren, %17,4’ünde huzursuz bacak sendromu vardır. Birinci gruptaki hastaların %100’ü immünomodülatör ilaçları, %34,8’i sinir sistemi ilaçlarını, %43,5’i antidepresan ilaçları ve %8,7’si ürolojik ilaçları kullanmaktadır. İkinci gruptaki hastaların %100’ü immünomodülatör ilaçları, %30,4’ü sinir sistemi ilaçlarını, %4,3’ü antitrombotik ilaçları, %39,1’i antidepresan ilaçları kullanmaktadır. BKİ değerlendirmesine göre tüm hastaların %4,3’ünün zayıf, %43,5’inin normal, %30,4’ünün fazla kilolu ve %21,7’sinin şişman kategorisinde olduğu tespit edilmiştir.

Gruplar arasında cinsiyet, eğitim durumu, sigara içme durumu, alkol içme durumu, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve BKİ sınıflamasına göre anlamlı fark yoktur (Tablo 13) ($p>0,05$).

Tablo 13. Gruplara göre hastaların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	Toplam (n=46)	İstatistik	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet					
Erkek	8 (34,8)	6 (26,1)	14 (30,4)	$\chi^2=0,103$	0,749
Kadın	15 (65,2)	17 (73,9)	32 (69,6)		
Eğitim					
İlköğretim	9 (39,1)	9 (39,1)	18 (39,1)	$\chi^2=4,500$	0,343
Lise	8 (34,8)	8 (34,8)	16 (34,8)		
Ön lisans	3 (13)	0 (0)	3 (6,5)		
Lisans	3 (13)	5 (21,7)	8 (17,4)		
Lisansüstü	0 (0)	1 (4,3)	1 (2,2)		
Sigara içme durumu					
Evet	5 (21,7)	4 (17,4)	9 (19,6)	$\chi^2=0,138$	0,710
Hayır	18 (78,3)	19 (82,6)	37 (80,4)		
İlaçlar					
İmmünomodülatör	23(100)	23(100)	46 (100)	$\chi^2=3,302$	0,654
Sinir sistemi	8(34,8)	7(30,4)	15 (65,2)		
Antitrombotik	0(0)	1(4,3)	1 (4,3)		
Antidepresan	10(43,5)	9(39,1)	19(82,6)		
Ürolojik	2(8,7)	0(0)	2 (8,7)		
BKİ					
Zayıf	1 (4,3)	1 (4,3)	2 (4,3)	$\chi^2=0,000$	1,000
Normal	10 (43,5)	10 (43,5)	20 (43,5)		
Fazla kilolu	7 (30,4)	7 (30,4)	14 (30,4)		
Şişman	5 (21,7)	5 (21,7)	10 (21,7)		

n: Katılımcı sayısı %: Yüzde χ^2 :Ki-kare * $p<0,05$ ** $p<0,01$

İki grubun tanımlayıcı istatistiklerinin karşılaştırılması ortalama, standart sapma ($x\pm ss$), ortanca, minimum (min) ve maksimum (max) değerler olarak tablo 14'te verilmiştir. Birinci gruptaki hastaların yaş ortalaması $34,7\pm 8,3$ yıl, ikinci gruptakilerin yaş ortalaması $34,6\pm 10,4$ yıldır. Multipl skleroz süresine bakıldığında birinci grubun ortanca değeri 4 yıl (1-18), ikinci grubun 5 (1-17) yıldır. Genişletilmiş durum ölçeği

skoru ortanca değeri birinci grubun 0 puan, ikinci grubun 1 puandır. Grup 1'deki hastaların boy uzunluğu ortalaması $1,65\pm 0,09$ metre (m), Grup 2'deki hastaların ise $1,64\pm 0,09$ m olarak elde edilmiştir. Birinci grubun ortalama/ortanca vücut ağırlığı 71,1 kg, BKİ değeri $26,4 \text{ kg/m}^2$, el kavrama gücü 18,9 kg olarak değerleri tespit edilmiştir. İkinci grubun ortalama/ortanca vücut ağırlığı 70 kg, BKİ değerleri 25 kg/m^2 , el kavrama gücü 20,3 kg'dır. Her iki grubun ortanca ana öğün sayısı 3, ara öğün sayısı ise 2 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında yaş, MS süresi, EDSS skoru, BKİ değeri, el kavrama gücü değeri ve ana-ara öğün sayısı arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 14. Gruplara göre tanımlayıcı özellikler

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)		
Yaş (yıl)	34,7 \pm 8,3	34,6 \pm 10,4	t=0,031	0,975
Ms süresi (yıl)	4 (1-18)	5 (1-17)	U=269,5	0,912
EDSS	0 (0-4)	1 (0-4,5)	U=319,5	0,195
Boy uzunluğu (m)	1,65 \pm 0,09	1,64 \pm 0,09	t=0,454	0,652
Vücut ağırlığı (kg)	71,1 (46,9-105,8)	70 (50,1-126)	U=241,0	0,606
BKİ (kg/m^2)	26,4 (17,9-40,3)	25,4 (17,7-41,5)	U=259,0	0,904
El kavrama gücü (kg)	18,9 (13,8-56,4)	20,3 (9,9-37,4)	U=237,5	0,553
Ana öğün sayısı	3 (2-3)	3 (1-3)	U=222,0	0,280
Ara öğün sayısı	2 (0-3)	2 (0-3)	U=252,5	0,776

n:Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama \pm standart sapma, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız örnekler t testi, * $p<0,05$ ** $p<0,01$

4.2. Hastaların Biyokimyasal Bulguları

Multipl skleroz hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesinin biyokimyasal parametreler üzerinde oluşturduğu değişimin değerlendirilmesi için açlık kan glukozu, sodyum, potasyum, klor, ALT, AST, hemoglobin, hemotokrit, HDL-K, LDL-K, total kolesterol, TG, demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, demir satürasyonu, ferritin, kreatinin, ürik asit, BUN, B₁₂ vitamini, D vitamini, CRP ve TSH seviyeleri incelenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların biyokimyasal bulguları

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)		
Açlık kan glukozu (mg/dL)	Önce	90,4±9,5	86,1±8,6	t=1,609	0,115
	Sonra	87,3±8,6	87,7±5,2	t=-0,166	0,869
	İstatistik	2,092	-0,938		
	p	0,048*	0,359		
Sodyum (mEq/L)	Önce	140 (136-145)	140 (136-143)	U=270,5	0,893
	Sonra	141 (135-145)	141 (138-144)	U=234,5	0,502
	İstatistik	163,5	119,5		
	p	0,028*	0,040*		
Potasyum (mEq/L)	Önce	4,5±0,29	4,45±0,34	t=-0,586	0,561
	Sonra	4,44±0,38	4,59±0,39	t=-1,354	0,183
	İstatistik	0,870	-1,639		
	p	0,394	0,115		
Klor (mEq/L)	Önce	102,67±3,1	103,17±2,28	t=-0,634	0,529
	Sonra	103,14±2,91	103,79±2,29	t=-0,832	0,410
	İstatistik	-0,983	-1,082		
	p	0,336	0,291		
ALT (U/L)	Önce	19 (6,1-171,6)	15,3 (6,2-129,7)	U=207,5	0,210
	Sonra	16 (7-75,4)	13,7 (7,5-32,6)	U=206,5	0,202
	İstatistik	0,927	1,370		
	p	0,364	0,184		
AST (U/L)	Önce	18,9 (11,9-161,9)	18,9 (5,1-69,1)	U=250	0,750
	Sonra	17,6 (10,3-51,1)	16,7 (9,4-34)	U=256	0,852
	İstatistik	115,5	121		
	p	0,721	0,605		
Hemoglobin (g/dL)	Önce	13,42±1,78	12,85±1,33	t=1,233	0,224
	Sonra	13,64±1,74	12,82±1,51	t=1,713	0,094
	İstatistik	-1,097	0,132		
	p	0,285	0,896		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann-Whitney U testi, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 15. Hastaların biyokimyasal bulguları (devamı)

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)		
Hemotokrit (%)	Önce	40,61±4,36	38,9±3,21	t=1,510	0,138
	Sonra	41,37±4,14	38,54±4,25	t=2,284	0,027*
	İstatistik	-1,204	0,582		
	p	0,242	0,567		
HDL-K (mg/dL)	Önce	55,28±12,01	51,35±11,49	t=1,133	0,263
	Sonra	54,03±10,12	52,39±10,05	t=0,551	0,584
	İstatistik	0,522	-0,638		
	p	0,607	0,530		
LDL-K (mg/dL)	Önce	90,5 (47,08-211,6)	77,9 (58,8-150,8)	U=223,0	0,362
	Sonra	89,2 (55,4-180,7)	76,2 (50,98-120,1)	U=197	0,138
	İstatistik	111,0	83,0		
	p	0,412	0,158		
TK (mg/dL)	Önce	179,66±44,49	167,02±32,46	t=1,100	0,277
	Sonra	150,93±44,49	146,5±25,58	t=0,414	0,681
	İstatistik	4,488	3,578		
	p	<0,001**	0,002**		
TG (mg/dL)	Önce	139,59±83,13	126,63±62,7	t=0,597	0,554
	Sonra	97±45,21	86,67±32,34	t=0,892	0,377
	İstatistik	2,718	3,102		
	p	0,013*	0,005**		
Demir düzeyi (mcg/dL)	Önce	78,83±39,72	67,41±30,39	t=1,095	0,280
	Sonra	66,67±21,63	68,33±26,73	t=-0,232	0,818
	İstatistik	1,356	-0,134		
	p	0,189	0,894		
Demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)	Önce	366,5±55,59	346,24±42,23	t=1,392	0,171
	Sonra	342,9±59,6	349,15±58,16	t=-0,360	0,721
	İstatistik	1,947	-0,219		
	p	0,064	0,829		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05 **p<0,01

Tablo 15. Hastaların biyokimyasal bulguları (devamı)

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)		
Demir satürasyonu (%)	Önce	23,45±11,81	20,12±9,83	t=1,040	0,304
	Sonra	20,09±7,51	20,22±8,13	t=-0,057	0,955
	İstatistik	1,365	-0,053		
	p	0,186	0,958		
Ferritin (ng/ml)	Önce	35,2 (9,07-153,6)	37,7 (4,7-193,1)	U=281,5	0,709
	Sonra	51,14 (5,11-159,2)	42,7 (5,1-267,7)	U=220	0,328
	İstatistik	199,5	113,0		
	p	0,061	0,661		
Kreatinin (mg/dL)	Önce	0,7 (0,47-0,95)	0,67 (0,49-4,46)	U=269,5	0,912
	Sonra	0,76 (0,48-1,04)	0,69 (0,51-4,7)	U=235,0	0,516
	İstatistik	177,5	164,5		
	p	0,098	0,217		
Ürik asit (mg/dL)	Önce	4,09±1,17	4,06±1,12	t=0,093	0,926
	Sonra	4,08±1,1	4,13±1,05	t=-0,151	0,881
	İstatistik	0,064	-0,395		
	p	0,949	0,697		
BUN (mg/dL)	Önce	10,9 (6,4-16,9)	11,4 (7,5-72,4)	U=292	0,546
	Sonra	10,5 (6,7-16,5)	11,7 (7,8-16,5)	U=324	0,191
	İstatistik	96,0	139,5		
	p	0,201	0,197		
B ₁₂ vitamini (pg/mL)	Önce	312,5 (181,1-826,5)	338,3 (209-667,8)	U=270,5	0,895
	Sonra	402,2 (185,4-753,4)	317,3 (229,4-730,7)	U=197	0,138
	İstatistik	178,0	142,0		
	p	0,224	0,615		
D vitamini (mcg/L)	Önce	22,17±9,44	22,07±12,24	t=0,034	0,973
	Sonra	29,52±9,62	26,38±7,34	t=1,244	0,220
	İstatistik	-2,663	-1,392		
	p	0,014*	0,178		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann Whitney U test istatistiği, t: Bağımsız örnekler t test istatistiği, * =p<0,05, **p<0,01

Tablo 15. Hastaların biyokimyasal bulguları (devamı)

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)		
CRP (mg/L)	Önce	3,03 (3,03-303)	3,03 (3,03-13)	U=291,0	0,400
	Sonra	3,03 (3,03-4,56)	3,03 (3,03-4,08)	U=253,0	0,686
	İstatistik	6,0	2,5		
	p	0,340	0,084		
TSH (mIU/L)	Önce	1,2 (0,47-3,02)	2,16 (0,47-6,53)	U=392,5	0,005**
	Sonra	1,35 (0,77-8,45)	1,49 (0,65-5,69)	U=327,5	0,166
	İstatistik	161,0	81,0		
	p	0,263	0,140		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Birinci grubun tıbbi beslenme tedavisi uygulanmadan önceki ortalama biyokimya değerleri; glukoz 90,4±9,5 mg/dL, potasyum 4,5±0,29 mEq/L, klor 102,67±3,1 mEq/L, hemoglobin 13,42±1,78 g/dL, hemotokrit yüzdesi 40,61±4,36, HDL-K 55,28±12,01 mg/dL, total kolesterol 179,66±44,49 mg/dL, TG 139,59±83,13 mg/dL, demir düzeyi 78,83±39,72 mcg/dL, demir bağlama kapasitesi 366,5±55,59 mcg/dL, demir satürasyonu yüzdesi 23,45±11,81, ürik asit 4,09±1,17 mg/dL ve D vitamini 22,17±9,44 mcg/L olarak tespit edilmiştir. Birinci gruba tıbbi beslenme tedavisi uygulanmadan önceki bazı biyokimya parametrelerinin ortanca değerleri; sodyum 140 mEq/L, ALT 19 U/L, AST 18,9 U/L, LDL-K 90,5 mg/dL, ferritin 35,2 ng/mL, kreatinin 0,7 mg/dL, BUN 10,9 mg/dL, B₁₂ vitamini 312,5 pg/mL, CRP 3,03 mg/L ve TSH 1,2 mIU/L olarak saptanmıştır. Birinci grubun tıbbi beslenme tedavisi uygulandıktan sonraki bazı ortalama biyokimya değerleri; glukoz 87,3±8,6 mg/dL, potasyum 4,44±0,38 mEq/L, klor 103,14±2,91 mEq/L, hemoglobin 13,64±1,74 g/dL, hemotokrit yüzdesi 41,37±4,14, HDL-K 54,03±10,12 mg/dL, kolesterol 150,93±44,49 mg/dL, TG 97±45,21 mg/dL, demir düzeyi 66,67±21,63 mcg/dL, demir bağlama kapasitesi 342,9±59,6 mcg/dL, demir satürasyonu yüzdesi 20,09±7,51, ürik asit 4,08±1,1 mg/dL ve D vitamini 29,52±9,62 mcg/L olarak tespit edilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi sonrası bazı ortanca değerleri; sodyum 141 mEq/L, ALT 16 U/L, AST 17,6 U/L, LDL 89,2 mg/dL, ferritin 51,14 ng/mL, kreatinin 0,76 mg/dL, BUN

10,5 mg/dL, B₁₂ vitamini 402,2 pg/mL, CRP 3,03 mg/L ve TSH 1,35 mIU/L olarak saptanmıştır. Müdahale sonrası birinci grupta bu parametrelerden glukoz (p=0,048), sodyum (p=0,028), kolesterol (p<0,001), TG (p=0,013) ve D vitamini (p=0,014) seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

İkinci grubun tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi öncesi ortalama bazı biyokimya değerleri; glukoz 86,1±8,6 mg/dL, potasyum 4,45±0,34 mEq/L, klor 103,17±2,28 mEq/L, hemoglobin 12,85±1,33 g/dL, hemotokrit yüzdesi 38,9±3,21, HDL-K 51,35±11,49 mg/dL, total kolesterol 167,02±32,46 mg/dL, TG 126,63±62,7 mg/dL, demir düzeyi 67,41±30,39 mcg/dL, demir bağlama kapasitesi 346,24±42,23 mcg/dL, demir satürasyonu yüzdesi 20,12±9,83, ürik asit 4,06±1,12 ve D vitamini 22,07±12,24 olarak tespit edilmiştir. İkinci grubun müdahale öncesi bazı biyokimya ortanca değerleri ise; sodyum 140 mEq/L, ALT 15,3 U/L, AST 18,9 U/L, LDL-K 77,9 mg/dL, ferritin 37,7 ng/mL, kreatinin 0,67 mg/dL, BUN 11,4 mg/dL, B₁₂ vitamini 338,3 pg/mL, CRP 3,03 mg/L ve TSH 2,16 mIU/L olarak saptanmıştır. İkinci gruba tıbbi beslenme tedavisi ile probiyotik takviyesi birlikte uygulandıktan sonra ortalama değerleri glukoz 87,7±5,2 mg/dL, potasyum 4,59±0,39 mEq/L, klor 103,79±2,29 mEq/L, hemoglobin 12,82±1,51 g/dL, hemotokrit yüzdesi 38,54±4,25, HDL-K 52,39±10,05 mg/dL, total kolesterol 146,5±25,58 mg/dL, TG 86,67±32,34 mg/dL, demir düzeyi 68,33±26,73 mcg/dL, demir bağlama kapasitesi 349,15±58,16 mcg/dL, demir satürasyonu yüzdesi 20,22±8,13, ürik asit 4,13±1,05 mg/dL ve D vitamini 26,38±7,34 mcg/L olarak tespit edilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi ile probiyotik takviyesi sonrası ikinci grubun bazı ortanca değerleri; sodyum 141 mEq/L, ALT 13,7 U/L, AST 16,7 U/L, LDL-K 76,2 mg/dL, ferritin 42,7 ng/mL, kreatinin 0,69 mg/dL, BUN 11,7 mg/dL, B₁₂ vitamini 317,3 pg/mL, CRP 3,03 mg/L ve TSH 1,49 mIU/L olarak tespit edilmiştir. İkinci grupta müdahale sonrası bu parametrelerden sodyum (p=0,040), total kolesterol (p=0,002) ve TG (p=0,005) seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir. İki grup arasında biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında müdahale öncesi TSH seviyesinde (p=0,005); müdahale sonrası ise hemotokrit seviyesinde (p=0,027) anlamlı farklılık gözlemlenmiştir.

4.3. Hastaların Bazı Antropometrik Ölçüm ve Vücut Bileşimleri

Hastaların bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimleri tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimleri

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)		
Vücut ağırlığı (kg)	Önce	71,1 (46,9-105,8)	70 (50,1-126)	U=241,0	0,606
	Sonra	68,7 (47,5-101,2)	69,2 (48,9-120,1)	U=262,5	0,965
	İstatistik	24,0	95,0		
	p	0,001**	0,191		
BKİ (kg/m ²)	Önce	26,4 (17,9-40,3)	25,4 (17,7-41,5)	U=259,0	0,904
	Sonra	25,4 (18,1-38,6)	25 (18,1-39,6)	U=275,5	0,809
	İstatistik	22,0	108,0		
	p	<0,001**	0,362		
Yağ yüzdesi	Önce	25,9±12,6	27,2±13	t=-0,331	0,742
	Sonra	26,7±10,8	27,7±11,8	t=-0,290	0,773
	İstatistik	-0,727	-0469		
	p	0,475	0,643		
Yağsız kütle (kg)	Önce	51,5±10,1	50,6±8,8	t=0,579	0,566
	Sonra	52,5±10,6	50,8±9,1	t=0,297	0,768
	İstatistik	2,591	0,542		
	p	0,017*	0,593		
Vücut sıvısı (%)	Önce	37 (27,3-52,1)	36,1 (26,9-49,1)	U=240,5	0,598
	Sonra	35,4 (27,2-39,7)	34,7 (27,5-60,4)	U=262,5	0,965
	İstatistik	74,0	103,0		
	p	0,051	0,664		
Bel çevresi (cm)	Önce	91 (66-124)	86 (70-176)	U=234,5	0,510
	Sonra	87 (67-121)	81 (68-171)	U=232,0	0,475
	İstatistik	25,5	40,0		
	p	0,002**	0,015*		
Kalça çevresi (cm)	Önce	106 (89-126)	101,5 (90,5-139)	U=237,5	0,553
	Sonra	103 (89-124)	101 (88-133)	U=251,0	0,767
	İstatistik	32,5	69,0		
	p	0,004**	0,177		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann-Whitney U testi, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 16. Hastaların bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimleri (devamı)

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)	$\bar{x}\pm ss$, ortanca (min-max)		
TDDK (mm)	Önce	14 (4-27)	15,5 (3-21)	U=252,0	0,783
	Sonra	13 (4-26)	13 (3-20)	U=252,5	0,792
	İstatistik	9,0	9,0		
	p	0,004**	<0,001**		
ÜOKÇ (cm)	Önce	28 (20-36)	28,5 (21,5-37)	U=268,5	0,930
	Sonra	26 (20-35)	27 (20,5-36)	U=276,0	0,800
	İstatistik	13,0	30,5		
	p	0,001**	0,005**		
Bel/kalça	Önce	0,83 (0,72-0,98)	0,83 (0,72-1,27)	U=246,5	0,692
	Sonra	0,83 (0,72-0,98)	0,82 (0,69-1,29)	U=234,5	0,510
	İstatistik	113,0	64,0		
	p	0,447	0,073		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Birinci grubun tıbbi beslenme tedavisi öncesi bazı ortalama değerleri; yağ yüzdesi $25,9\pm 12,6$, yağsız kütlesi $51,5\pm 10,1$ kg olarak saptanmıştır. Birinci grubun müdahale öncesi bazı antropometrik ölçümlerinin ortanca değerleri; vücut ağırlığı 71,1 kg, BKİ değeri $26,4 \text{ kg/m}^2$, vücut sıvısı yüzdesi 37, bel çevresi 91 cm, kalça çevresi 106 cm, TDDK 14 mm, ÜOKÇ 28 cm, bel/kalça oranı 0,83 olarak tespit edilmiştir. Grup 1'de tıbbi beslenme tedavisi sonrası bazı ortalama değerleri; yağ yüzdesi $26,7\pm 10,8$, yağsız kütlesi $52,5\pm 10,6$ kg olarak saptanmıştır. Grup 1'de müdahale sonrası bazı ortanca değerleri ise; vücut ağırlığı 68,7 kg, BKİ değeri $25,4 \text{ kg/m}^2$, vücut sıvı yüzdesi 35,4, bel çevresi 87 cm, kalça çevresi 103 cm, TDDK 13 mm, ÜOKÇ 26 cm, bel/kalça oranı 0,83 olarak tespit edilmiştir. Birinci grupta müdahale sonrası vücut ağırlığı (p=0,001), BKİ değeri (p<0,001), yağsız kütle (p=0,017), bel çevresi (p=0,002), kalça çevresi (p=0,004), TDDK değeri (p=0,004) ve ÜOKÇ değerinde (p=0,002) anlamlı farklılık saptanmıştır.

İkinci grubun tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi öncesi bazı antropometrik ölçümlerinin ortalaması; yağ yüzdesi $27,2\pm 13$, yağsız kütlesi

50,8±9,1 kg olarak tespit edilmiştir. İkinci grubun müdahale öncesi bazı antropometrik ölçümlerinin ortanca değerleri; vücut ağırlığı 70 kg, BKİ değeri 25,4 kg/m², vücut sıvısı yüzdesi 36,1 bel çevresi 86 cm, kalça çevresi 101,5 cm, TDKK 15,5 mm, ÜOKÇ 28,5 cm, bel/kalça oranı 0,83 olarak saptanmıştır. İkinci grubun müdahale sonrası bazı antropometrik ölçümlerinin ortalaması; yağ yüzdesi 27,7±11,8, yağsız kütlesi 50,6±8,8 kg'dır. Müdahale sonrası ikinci grubun bazı antropometrik ölçümlerinin ortanca değerleri; vücut ağırlığı 69,2 kg, BKİ değeri 25 kg/m², vücut sıvı yüzdesi 34,7, bel çevresi 81 cm, kalça çevresi 101 cm, TDKK 13 mm, ÜOKÇ 27 cm, bel/kalça oranı 0,82 olarak saptanmıştır. İkinci grupta müdahale sonrası bel çevresinde (p=0,002), TDKK değerinde (p<0,001) ve ÜOKÇ değerinde (p=0,005) anlamlı bir azalma saptanmıştır. Müdahale sonrası birinci grup ile ikinci grup arasında antropometrik ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

4.4. Hastaların EDSS skoru

Multipl skleroz hastalarının EDSS skorları tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Hastaların EDSS skor durumu

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		ortanca (min-max)	ortanca (min-max)		
EDSS	Önce	0 (0-4)	1 (0-4,5)	U=319,5	0,195
	Sonra	0 (0-4)	0 (0-4)	U=297,5	0,431
	İstatistik	15,5	0,00		
	p	0,720	0,014*		

n: Kişi sayısı, min: Minimum değer, max: Maksimum değer, U: Mann Whitney U testi, *p<0,05, **p<0,01

Grup 1'deki hastaların başlangıçta ve sonda EDSS ortanca skoru 0 puan olup Grup 2'deki hastaların başlangıçta EDSS ortanca skoru 1 puan iken sonda 0 puan olarak saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi ile probiyotik takviyesini birlikte alan grubun müdahale sonrası EDSS skorunda anlamlı fark saptanmıştır (p=0,014). Gruplar arası EDSS skorları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

4.5. Hastaların PUKİ, YTT-40, SF-36 ve BDE Ölçek Puanları

Multipl skleroz hastalarının başlangıçta gruplara göre uyku kalitesinin değerlendirilmesi tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Hastaların başlangıçta gruplara göre uyku kalitesi

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
	n (%)	n (%)		
Yeterli	13 (56,5)	20 (87,0)	$\chi^2=3,860$	0,049*
Yetersiz	10 (43,5)	3 (13,0)		

n: Kişi sayısı, %: Yüzde, χ^2 :Ki-kare testi, *p<0,05, **p<0,01

Birinci gruptaki hastaların %43,5’i ikinci gruptaki hastaların %13,0’ü yetersiz uyku kalitesine sahiptir ve iki grup arasında uyku kalitesi açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0,049).

Grup içi ve gruplar arası toplam PUKİ puan karşılaştırılması tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Grupların PUKİ puan durumu

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$		
PUKİ önce	5,39±2,73	3,09±1,68	t=3,453	0,001**
PUKİ sonra	4,39±2,19	2,65±1,53	t=3,125	0,003**
İstatistik	t=3,317	t=3,148		
p	0,003**	0,005**		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Grup 1’de müdahale öncesi ortalama PUKİ değeri 5,39±2,73 puan, müdahale sonrası 4,39±2,19 puan olarak tespit edilmiştir. Grup 2’de ise başlangıçta ortalama toplam 3,09±1,68 puan ve sonda 2,65±1,53 puan olarak saptanmıştır. Her iki grupta da ortalama toplam PUKİ puanı başlangıç puanına göre anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla p=0,003 ve p=0,005). Gruplar arasında ise başlangıçta (p=0,001) ve sonda (p=0,003) ortalama PUKİ puanı anlamlı farklılık göstermiş olup hastaların uyku kalitesinde iyileşme tespit edilmiştir.

Gruplara göre yeme tutum frekans dağılımı tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Gruplara göre YTT-40 dağılımı

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)
	n (%)	n (%)
Yeme davranışı bozukluğuna yatkın olanlar	1 (4,3)	1 (95,7)
Yeme davranışı bozukluğuna yatkın olmayanlar	22 (4,3)	22 (95,7)

n: Kişi sayısı, %: Yüzde

Birinci gruptaki ve ikinci gruptaki hastaların yüzde %4,3’ünde yeme davranışı bozukluğuna yatkınlık tespit edilmiştir.

Grup içinde ve gruplar arasında toplam YTT-40 puan değerlendirmesi tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Grupların YTT-40 toplam puan durumu

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$		
YTT-40	Önce	17,83±5,37	13,65±8,66	t=1,965	0,056
	Sonra	15,17±4,68	11,52±6,73	t=2,136	0,038*
	İstatistik	t=3,810	t=3,184		
	p	0,001**	0,004**		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Grup 1’de başlangıçta ortalama YTT-40 puanı 17,83±5,37 iken sonda ortalama YTT-40 puanı 15,17±4,68 olarak elde edilmiştir. Birinci gruba uygulanan tıbbi beslenme tedavisi sonrası ortalama toplam YTT-40 puanı farklılık göstermektedir (p=0,001). Grup 2’de başlangıç ortalama YTT-40 puanı 13,65±8,66 iken sonda ortalama YTT-40 puanı 11,52±6,73 olarak elde edilmiştir. İkinci gruba uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi sonrası ortalama toplam YTT-40 puanı farklılık göstermektedir (p=0,004). Grup 1 ile Grup 2 arasında karşılaştırma yapıldığında ise müdahale sonrası ortalama YTT-40 puanı farklılık göstermektedir ve ikinci grubun birinci gruba göre YTT-40 puanının anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,038).

Grup içinde ve gruplar arasında SF-36 alt bileşenlerinin karşılaştırılması tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. Grupların SF-36 ölçek puan durumu

		Grup 1 (n=23)		İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$		
Fiziksel fonksiyon	Önce	68,3±25,7	76,7±22,7	t=-1,186	0,242
	Sonra	68,3±24,8	78,9±20,6	t=-1,588	0,120
	İstatistik	t=0,000	t=-1,447		
	p	1,000	0,162		
Fiziksel rol güçlüğü	Önce	54,3±35,1	65,2±31,7	t=-1,102	0,277
	Sonra	67,8±28,1	78,8±17,4	t=-1,601	0,118
	İstatistik	t=-4,222	t=-2,053		
	p	<0,001**	0,052		
Emosyonel rol güçlüğü	Önce	69,6±38,8	72,1±29,9	t=-0,248	0,805
	Sonra	76,8±30,9	82,7±24,4	t=-0,716	0,478
	İstatistik	t=-1,738	t=-1,629		
	p	0,096	0,117		
Enerji/canlılık	Önce	58±22,7	59,4±13,7	t=-0,243	0,810
	Sonra	59±21,2	63,7±10,6	t=-0,956	0,346
	İstatistik	t=-0,473	t=-2,399		
	p	0,641	0,025*		
Ruhsal sağlık	Önce	63,1±17,4	62,4±10,7	t=0,174	0,863
	Sonra	64,9±12,6	68,2±11,6	t=-0,924	0,361
	İstatistik	t=-0,902	t=-3,887		
	p	0,377	0,001**		
Sosyal işlevsellik	Önce	76,1±24,7	67,9±18,8	t=1,268	0,212
	Sonra	78,3±20	73,9±16,4	t=0,815	0,420
	İstatistik	t=-1,447	t=-3,14		
	p	0,162	0,005**		
Ağrı	Önce	69±27	63,3±22,7	t=0,783	0,438
	Sonra	70,7±22,4	71,1±14,9	t=-0,077	0,939
	İstatistik	t=-0,591	t=-3,303		
	p	0,560	0,003**		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 22. Grupların SF-36 ölçek puan durumu

	Grup 1 (n=23)		Grup 2 (n=23)		
		$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$	İstatistik	p
Genel sağlık algısı	Önce	51,5±19,8	45,1±17,3	t=1,164	0,251
	Sonra	54,9±14,7	50,7±14,3	t=0,983	0,331
	İstatistik	t=-1,063	t=-1,771		
	p	0,299	0,090		

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Birinci grubun başlangıçta ortalama fiziksel rol gücülüğü puanı 54,3±35,1 sonda 67,8±28,1 olarak tespit edilmiştir ve birinci grupta müdahale sonrası ortalama fiziksel rol gücülüğü puanı anlamlı olarak artış göstermiştir (p<0,001). Ortalama fiziksel fonksiyon, emosyonel rol gücülüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı bileşenleri birinci grupta diyet tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).

İkinci grubun başlangıçta ortalama enerji/canlılık puanı önce 59,4±13,7 sonra 63,7±10,6 olarak bulunmuştur ve ikinci grupta müdahale sonrası ortalama enerji/canlılık puanının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (p=0,025). Ortalama ruhsal sağlık puanı önce 62,4±10,7 sonra 68,2±11,6 olarak tespit edilmiştir ve ikinci grup içinde ortalama ruhsal sağlık puanı anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,001). Ortalama sosyal işlevsellik puanı önce 67,9±18,8 sonra 73,9±16,4 olarak tespit edilmiştir ve ortalama sosyal işlevsellik puanında anlamlı derecede artış olduğu saptanmıştır (p=0,005). Ortalama ağrı puanı önce 63,3±22,7 sonra 71,1±14,9 olarak bulunmuştur ve ortalama ağrı puanı anlamlı artış göstermiştir (p=0,003). İkinci grupta ortalama fiziksel fonksiyon, fiziksel rol gücülüğü, emosyonel rol gücülüğü ve genel sağlık algısı bileşenleri diyet tedavisi ile birlikte verilen probiyotik takviyesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Gruplar karşılaştırıldığında ise SF-36 ölçeği tüm alt kategorileri ortalama puanları anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Başlangıçta cinsiyete göre SF-36 ölçeği alt bileşenlerinin karşılaştırılması tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Cinsiyete göre grupların SF-36 ölçek puan dağılımı (önce)

SF-36		Erkek	Kadın	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$		
Grup 1 (n=23)	Fiziksel fonksiyon	63,0±32,5	71,0±22,1	t=-0,692	0,497
	Fiziksel rol güçlüğü	59,4±32,6	51,7±37,2	t=0,493	0,627
	Emosyonel rol güçlüğü	91,7±15,4	57,8±42,7	t=2,757	0,012*
	Enerji/canlılık	57,5±19,8	58,3±24,8	t=-0,082	0,935
	Ruhsal sağlık	63,5±10,6	62,9±20,4	t=0,088	0,931
	Sosyal işlevsellik	76,7±22,5	75,8±26,5	t=0,077	0,939
	Ağrı	72,5±29,7	67,2±26,3	t=0,443	0,662
	Genel sağlık algısı	40,6±20,6	57,3±17,3	t=-2,058	0,052
Grup 2 (n=23)	Fiziksel Fonksiyon	53,3±32,2	85±10,3	t=-2,367	0,061
	Fiziksel rol güçlüğü	41,7±37,6	73,5±25,7	t=-2,313	0,031*
	Emosyonel rol güçlüğü	50,0±35,0	79,9±24,5	t=-2,303	0,032*
	Enerji/canlılık	51,8±21,9	62,1±9,0	t=-1,124	0,307
	Ruhsal sağlık	55,2±15,2	64,9±7,7	t=-1,508	0,183
	Sosyal işlevsellik	50,0±23,7	74,3±12,1	t=-3,264	0,004**
	Ağrı	45,0±28,5	69,7±17,0	t=-2,56	0,018*
	Genel sağlık algısı	29,9±23,2	50,5±11,1	t=-2,098	0,082

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Grup 1’de erkeklerin ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı 91,7±15,4 kadınların ise 57,8±42,7 olarak elde edilmiştir. Başlangıçta birinci grupta ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,012). Birinci grubun ortalama fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı bileşenleri puanlarında cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

İkinci grupta ortalama fiziksel rol güçlüğü puanı erkeklerin 41,7±37,6 kadınların 73,5±25,7 olarak tespit edilmiştir ve ortalama fiziksel rol güçlüğü puanı erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,031). Ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı erkeklerin 50,0±35,0 kadınların 79,9±24,5 olarak bulunmuştur. Ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı müdahale öncesi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,032). Sosyal işlevsellik ortalama puanı erkeklerde 50,0±23,7 kadınlarda 74,3±12,1 saptanmıştır ve müdahale öncesi ortalama sosyal işlevsellik puanı erkeklerde anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,004). Ortalama

ağrı puanı erkeklerde 45,0±28,5 kadınlarda 69,7±17 tespit edilmiştir ve kadınlarda ortalama ağrı puanı anlamlı derecede yüksektir (p=0,018). İkinci grupta başlangıçta ortalama fiziksel fonksiyon, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı bileşenleri puanlarında cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Müdahale sonrası cinsiyete göre SF-36 ölçeği alt bileşenlerinin karşılaştırılması tablo 24’te verilmiştir.

Tablo 24. SF-36 ölçeğinin gruplarda cinsiyete göre dağılımı (sonra)

SF-36		Erkek	Kadın	İstatistik	p
		$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$		
Grup 1 (n=23)	Fiziksel fonksiyon	62,5±33,4	71,3±19,4	t=-0,689	0,507
	Fiziksel rol güçlüğü	78,1±20,9	62,2±30,5	t=1,313	0,203
	Emosyonel rol güçlüğü	91,7±15,4	68,9±34,4	t=2,184	0,041*
	Enerji/canlılık	58,4±23,4	59,3±20,8	t=-0,101	0,921
	Ruhsal sağlık	65,5±11,1	64,5±13,8	t=0,171	0,866
	Sosyal işlevsellik	76,7±22,5	79,2±19,3	t=-0,277	0,784
	Ağrı	72,8±22,7	69,5±23	t=0,33	0,744
Grup 2 (n=23)	Genel sağlık algısı	51,6±15,6	56,7±14,4	t=-0,799	0,433
	Fiziksel fonksiyon	57,5±29,5	86,5±8,8	t=-2,372	0,061
	Fiziksel rol güçlüğü	70,8±24,6	81,6±14,1	t=-1,324	0,200
	Emosyonel rol güçlüğü	72,2±25,1	86,4±23,8	t=-1,237	0,230
	Enerji/canlılık	55,9±15,3	66,5±7	t=-1,627	0,157
	Ruhsal sağlık	59,3±15,1	71,3±8,6	t=-1,842	0,113
	Sosyal işlevsellik	58,3±18,8	79,4±11,6	t=-3,241	0,004**
Ağrı	56,3±18,8	76,3±9	t=-2,512	0,047*	
Genel sağlık algısı	43,1±22,5	53,5±9,7	t=-1,098	0,317	

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Grup 1’de erkeklerin ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı 91,7±15,4 kadınların ise 68,9±34,4 olarak elde edilmiştir. Müdahale sonrasında birinci grupta ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,041). Birinci grupta kadın cinsiyette başlangıç emosyonel rol güçlüğü puanı artmasına rağmen erkeklere göre düşük olduğu belirlenmiştir. Müdahale sonrası birinci grupta ortalama fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık,

sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı bileşenleri puanlarında cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

İkinci grupta müdahale sonrası ortalama sosyal işlevsellik puanı erkeklerde $58,3\pm 18,8$ kadınlarda $79,4\pm 11,6$ saptanmıştır ve sosyal işlevsellik ortalama puanı erkeklerde anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,004$). Ortalama ağrı puanı erkeklerde $56,3\pm 18,8$ kadınlarda $76,3\pm 9$ tespit edilmiştir ve kadınlarda ortalama ağrı puanı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,047$). İkinci grupta ortalama fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı bileşenleri puanlarında cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Birinci grupta erkeklerde ortalama fiziksel rol güçlüğü puanı önce $59,4\pm 32,6$ sonra $78,1\pm 20,9$ ve ortalama genel sağlık algısı önce $40,6\pm 20,6$ sonra $51,6\pm 15,6$ olarak tespit edilmiştir. Diyet müdahalesinin erkeklerde ortalama fiziksel rol güçlüğü ve genel sağlık algısı bileşenleri puanını olumlu yönde arttırdığı saptanmıştır. İkinci grupta erkeklerde ortalama fiziksel rol güçlüğü puanı önce $41,7\pm 37,6$ sonra $70,8\pm 24,6$; emosyonel rol güçlüğü puanı önce 50 ± 35 sonra $72,2\pm 25,1$; ağrı puanı önce $45\pm 28,5$ sonra $56,3\pm 18,8$ ve genel sağlık algısı puanı $29,9\pm 23,2$ sonra $43,1\pm 22,5$ olarak tespit edilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesinin erkeklerde ortalama fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı bileşenlerinde artmaya katkı sağladığı tespit edilmiştir.

Birinci grupta kadınlarda ortalama fiziksel rol güçlüğü puanı önce $51,7\pm 37,2$ sonra $62,2\pm 30,5$ ve emosyonel rol güçlüğü önce $57,8\pm 42,7$ sonra $68,9\pm 34,4$ olarak tespit edilmiştir. Diyet müdahalesinin kadınlarda fiziksel rol güçlüğü ve emosyonel rol güçlüğü bileşenleri puanını olumlu yönde arttırdığı saptanmıştır. İkinci grupta kadınlarda ortalama fiziksel rol güçlüğü puanı önce $73,5\pm 25,7$ sonra $81,6\pm 14,1$; emosyonel rol güçlüğü puanı önce $79,9\pm 24,5$ sonra $86,4\pm 23,8$; ruhsal sağlık puanı önce $64,9\pm 7,7$ sonra $71,3\pm 8,6$ ve ağrı puanı önce $69,7\pm 17$ sonra $76,3\pm 9$ olarak saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesinin ortalama fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, ruhsal sağlık ve ağrı bileşenleri puanında olumlu artmaya sebep olduğu tespit edilmiştir.

Beck Depresyon Envanterine göre grupların depresyon durumunun değerlendirilmesi tablo 25'te verilmiştir. Beck Depresyon Envanterine göre birinci

gruptaki hastaların %43,5'inde ikinci gruptaki hastaların %65,2'sinde depresyon saptanmamıştır.

Tablo 25. Grupların BDE'ye göre depresyon durumu

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	Toplam (n=46)	İstatistik	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
Hafif derecede depresyon	10 (43,5)	5 (21,7)	15 (32,6)	$\chi^2=3,333$	0,343
Orta derecede depresyon	2 (8,7)	1 (4,3)	3 (6,5)		
Şiddetli derecede depresyon	1 (4,3)	2 (8,7)	3 (6,5)		

n: Katılımcı sayısı, %: Yüzde, χ^2 : Ki-kare testi, *p<0,05, **p<0,01

Birinci gruptaki hastaların başlangıçta %43,5'inde hafif derecede depresyon, %8,7'sinde orta derecede depresyon ve %4,3'ünde şiddetli derecede depresyon tespit edilmiştir. İkinci gruptaki hastaların %21,7'sinde hafif derecede depresyon, %4,3'ünde orta derecede depresyon ve %8,7'sinde şiddetli derecede depresyon saptanmıştır. Gruplar arası BDE puanı değerlendirmesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Grup içi ve gruplar arası ortalama BDE puan karşılaştırması tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Grupların BDE puan durumu

BDE	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	İstatistik	p
	x±ss	x±ss		
Önce	10,87±7,14	9,70±8,77	t=0,498	0,621
Sonra	8,09±6,05	6,52±5,58	t=0,912	0,367
İstatistik	t=3,853	t=2,864		
p	0,001**	0,009**		

n: Kişi sayısı, x±ss: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Grup 1'de başlangıç ortalama BDE puanı 10,87±7,14 iken sonda ortalama BDE puanı 8,09±6,05 olarak tespit edilmiştir. Birinci gruba uygulanan tıbbi beslenme tedavisi sonrası ortalama toplam BDE puanı farklılık göstermiştir(p=0,001). Grup 2'de başlangıç ortalama BDE puanı 9,70±8,77 iken sonda ortalama BDE puanı 6,52±5,58 olarak tespit edilmiştir. İkinci gruba uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte

probiyotik takviyesi sonrası ortalama toplam BDE puanı farklılık göstermiştir ($p=0,009$). Gruplar arası ortalama BDE puanında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grupların ölçeklerle diğer bulguları arasındaki korelasyon sonuçları tablo 27- tablo 34 arasında verilmiştir.



Tablo 27. Grup 1'in YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (öncesi)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Emosyonel							Genel sağlık algısı
					Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol güçlüğü	Enerji/canlılık	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik	Ağrı	
Glukoz	r	-0,153	0,113	0,450	-0,030	-0,298	-0,314	-0,103	-0,068	-0,190	0,026	0,222
	p	0,486	0,608	0,031*	0,890	0,168	0,144	0,639	0,757	0,384	0,907	0,309
HDL-K	r	0,363	0,061	0,044	0,087	-0,004	0,013	-0,074	-0,052	-0,032	-0,223	-0,051
	p	0,088	0,782	0,841	0,694	0,984	0,951	0,739	0,813	0,884	0,306	0,817
LDL-K	r	0,074	-0,294	-0,105	-0,211	-0,109	-0,004	-0,177	-0,077	0,043	0,249	-0,020
	p	0,736	0,173	0,632	0,334	0,619	0,985	0,419	0,727	0,847	0,251	0,926
TK	r	0,110	-0,154	0,204	-0,261	-0,218	-0,139	-0,418	-0,391	-0,102	0,079	0,030
	p	0,616	0,483	0,350	0,229	0,318	0,526	0,047*	0,065	0,643	0,719	0,893
TG	r	-0,079	0,008	0,240	0,023	0,046	-0,013	-0,025	-0,062	0,015	0,200	0,234
	p	0,719	0,970	0,269	0,916	0,835	0,953	0,911	0,779	0,946	0,359	0,283
BKİ	r	-0,238	0,037	0,291	-0,044	-0,193	-0,198	0,157	0,032	-0,143	-0,121	0,055
	p	0,274	0,868	0,178	0,842	0,379	0,365	0,474	0,886	0,514	0,584	0,804
Bel çevresi	r	-0,282	-0,082	0,095	-0,116	-0,176	-0,060	0,126	0,023	-0,121	0,009	0,002
	p	0,193	0,709	0,667	0,597	0,423	0,784	0,566	0,917	0,581	0,968	0,994
Kalça çevresi	r	-0,332	0,128	0,255	-0,124	-0,238	-0,220	0,119	0,055	-0,242	-0,231	-0,027
	p	0,122	0,561	0,241	0,572	0,273	0,314	0,589	0,802	0,267	0,289	0,904

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 28. Grup 1'in YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (öncesi)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Emosyonel						Genel sağlık algısı	
					Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol güçlüğü	Enerji/canlılık	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik		Ağrı
TDDK	r	-0,026	-0,094	-0,122	-0,017	-0,020	0,030	0,194	-0,022	0,042	0,127	0,183
	p	0,908	0,669	0,579	0,940	0,928	0,890	0,375	0,919	0,850	0,564	0,404
ÜOKÇ	r	-0,093	-0,145	0,096	-0,118	-0,043	0,016	0,216	0,013	-0,040	0,087	0,011
	p	0,673	0,510	0,663	0,592	0,844	0,944	0,322	0,953	0,855	0,692	0,961
EDSS	r	-0,148	0,317	-0,084	-0,643	-0,353	-0,171	-0,103	-0,026	-0,318	-0,183	-0,398
	p	0,499	0,140	0,702	0,001**	0,098	0,434	0,640	0,908	0,139	0,402	0,060
Vücut ağırlığı	r	-0,252	-0,027	0,140	-0,097	-0,130	0,016	0,156	0,038	-0,162	-0,079	-0,094
	p	0,245	0,903	0,525	0,658	0,554	0,944	0,476	0,862	0,461	0,721	0,670
Yağ yüzdesi	r	-0,208	0,162	0,356	-0,026	-0,283	-0,450	-0,102	-0,083	-0,196	-0,116	0,298
	p	0,340	0,461	0,096	0,906	0,191	0,031*	0,644	0,706	0,370	0,598	0,167
Yağsız kütle	r	-0,083	-0,160	-0,179	-0,126	0,092	0,409	0,247	0,104	-0,013	0,016	-0,329
	p	0,708	0,465	0,415	0,566	0,677	0,053	0,256	0,638	0,952	0,941	0,126
Vücut sıvısı	r	-0,083	-0,159	-0,178	-0,126	0,092	0,408	0,248	0,103	-0,014	0,015	-0,329
	p	0,706	0,469	0,417	0,566	0,676	0,053	0,254	0,639	0,948	0,947	0,126
Visseral yağ yüzdesi	r	-0,263	0,059	0,223	-0,346	-0,332	-0,206	-0,078	-0,036	-0,271	-0,147	-0,140
	p	0,225	0,788	0,307	0,106	0,122	0,345	0,724	0,871	0,210	0,504	0,523

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 29. Grup 1'in YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (sonrası)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Fiziksel	Emosyonel	Enerji/ canlılık	Ruhsal	Sosyal	Ağrı	Genel	
					fonksiyon	rol güçlüğü		rol güçlüğü	sağlık		işlevsellik	sağlık algısı
Glukoz	r	-0,127	0,221	0,309	-0,110	-0,252	-0,265	-0,187	-0,217	-0,278	-0,140	0,170
	p	0,563	0,311	0,151	0,616	0,245	0,221	0,393	0,320	0,199	0,525	0,438
HDL-K	r	0,209	0,010	-0,126	-0,017	-0,042	0,225	0,203	0,079	0,159	-0,038	0,239
	p	0,338	0,964	0,568	0,940	0,849	0,302	0,352	0,719	0,468	0,865	0,272
LDL-K	r	-0,029	-0,253	-0,259	-0,364	-0,122	0,016	-0,357	-0,358	-0,119	0,086	0,017
	p	0,897	0,245	0,233	0,088	0,580	0,944	0,094	0,094	0,589	0,697	0,938
TK	r	0,019	-0,357	-0,115	-0,246	-0,245	-0,287	-0,370	-0,099	0,127	0,178	-0,122
	p	0,931	0,094	0,600	0,258	0,260	0,184	0,082	0,653	0,563	0,418	0,578
TG	r	-0,100	0,502	0,409	-0,585	-0,498	-0,563	-0,622	-0,372	-0,577	-0,171	-0,205
	p	0,650	0,015*	0,053	0,003**	0,016*	0,005**	0,002**	0,080	0,004**	0,434	0,348
BKİ	r	-0,237	0,079	0,429	0,019	-0,169	-0,187	0,077	-0,181	-0,137	-0,160	0,090
	p	0,276	0,720	0,041*	0,933	0,441	0,392	0,726	0,408	0,533	0,466	0,682
Bel çevresi	r	-0,366	0,013	0,240	-0,063	-0,076	-0,069	0,003	-0,151	-0,152	-0,053	0,028
	p	0,086	0,955	0,269	0,776	0,730	0,755	0,988	0,492	0,489	0,810	0,899
Kalça çevresi	r	-0,206	0,180	0,376	-0,044	-0,135	-0,195	0,043	-0,124	-0,240	-0,213	0,057
	p	0,345	0,410	0,077	0,841	0,540	0,372	0,846	0,574	0,269	0,329	0,798
TDDK	r	-0,287	0,039	0,059	0,058	0,016	0,197	0,223	-0,088	0,025	0,187	0,195
	p	0,184	0,859	0,788	0,794	0,941	0,368	0,306	0,691	0,909	0,394	0,372

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 30. Grup 1'in YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (sonrası)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol güçlüğü	Enerji/ canlılık	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik	Ağrı	Genel sağlık algısı
ÜOKÇ	r	-0,347	-0,047	0,284	-0,060	0,053	-0,031	0,137	-0,061	-0,057	0,028	0,101
	p	0,104	0,832	0,190	0,786	0,811	0,888	0,533	0,782	0,795	0,900	0,648
EDSS	r	0,041	0,345	-0,143	-0,738	-0,120	-0,188	-0,230	0,026	-0,382	-0,142	0,018
	p	0,854	0,107	0,515	<0,001**	0,587	0,389	0,291	0,907	0,072	0,518	0,934
Vücut ağırlığı	r	-0,262	0,064	0,234	-0,050	-0,018	0,001	0,020	-0,155	-0,208	-0,138	-0,017
	p	0,227	0,771	0,281	0,819	0,933	0,995	0,928	0,480	0,340	0,531	0,939
Yağ yüzdesi	r	-0,187	0,142	0,285	0,030	-0,367	-0,356	-0,103	-0,168	-0,150	-0,189	0,062
	p	0,392	0,519	0,187	0,893	0,085	0,096	0,640	0,444	0,495	0,387	0,780
Yağsız kütle	r	-0,043	-0,081	-0,111	-0,034	0,295	0,349	0,143	0,015	-0,054	0,015	-0,071
	p	0,846	0,713	0,615	0,878	0,171	0,102	0,515	0,945	0,807	0,944	0,747
Vücut sıvısı	r	0,132	0,023	-0,048	-0,203	0,278	-0,034	-0,077	0,123	-0,163	-0,122	-0,323
	p	0,550	0,918	0,829	0,352	0,199	0,876	0,726	0,575	0,457	0,581	0,133
Visseral yağ yüzdesi	r	-0,273	0,170	0,294	-0,396	-0,251	-0,267	-0,172	-0,199	-0,353	-0,247	0,010
	p	0,207	0,438	0,173	0,061	0,249	0,218	0,432	0,363	0,099	0,256	0,962

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Müdahale öncesi birinci grupta ölçeklerle diğer parametreler arasındaki korelasyon tablo 27 ve tablo 28 verilmiştir. Glukoz değeri ile PUKİ puanı arasında pozitif doğrusal bir ilişki bulunmuştur ($r=0,450$; $p=0,031$) (Tablo 27). Total kolesterol ile SF-36 alt kategorisi olan enerji/canlılık puanı arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,418$; $p=0,047$) (Tablo 27). Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği skoru ile SF-36 alt kategorisi olan fiziksel fonksiyon puanı arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,643$; $p=0,001$) (Tablo 28). Yağ yüzdesi ile SF-36 alt kategorisi olan emosyonel rol güçlüğü puanı arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur ($r=-0,450$; $p=0,031$) (Tablo 28).

Birinci gruba tıbbi beslenme tedavisi uygulandıktan sonra elde edilen verilerle ölçek puanları arasındaki ilişki tablo 29 ve tablo 30'da verilmiştir. Trigliserid değeri ile BDE puanı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r=0,502$; $p=0,015$) (Tablo 29). Trigliserid değeri ile SF-36 ölçeğinin alt kategorileri olan fiziksel fonksiyon ($r=-0,585$; $p=0,003$), fiziksel rol güçlüğü ($r=-0,498$; $p=0,016$), emosyonel rol güçlüğü ($r=-0,563$; $p=0,005$), enerji/canlılık ($r=-0,622$; $p=0,002$), ve sosyal işlevsellik ($r=-0,577$; $p=0,004$) puanları arasında negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir (Tablo 29). Beden kütle indeksi ile PUKİ puanı arasında pozitif doğrusal ilişki bulunmuştur ($r=0,429$; $p=0,041$) (Tablo 29). Genişletilmiş durum ölçeği skoru ile SF-36 alt kategorisi olan fiziksel fonksiyon puanı arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki saptanmıştır ($r=-0,738$; $p=0,000$) (Tablo 30).

Tablo 31. Grup 2'nin YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (öncesi)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol güçlüğü	Enerji/canlılık	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik	Ağrı	Genel sağlık algısı
Glukoz	r	0,123	-0,183	0,277	-0,087	-0,047	-0,284	-0,162	-0,103	0,039	-0,080	-0,011
	p	0,577	0,404	0,200	0,693	0,832	0,190	0,461	0,639	0,859	0,716	0,960
HDL-K	r	0,336	0,099	-0,232	-0,032	-0,194	-0,036	0,139	0,234	-0,176	-0,195	-0,233
	p	0,117	0,652	0,287	0,885	0,375	0,869	0,527	0,283	0,421	0,371	0,285
LDL-K	r	-0,164	0,228	0,241	-0,462	-0,352	-0,276	-0,141	-0,123	-0,070	-0,173	-0,174
	p	0,455	0,296	0,268	0,026*	0,099	0,202	0,520	0,578	0,751	0,431	0,426
TK	r	-0,073	0,379	0,175	-0,357	-0,298	-0,163	-0,064	-0,070	-0,056	-0,138	-0,215
	p	0,742	0,075	0,426	0,094	0,168	0,458	0,771	0,752	0,801	0,531	0,324
TG	r	-0,160	0,593	0,356	-0,190	-0,173	-0,083	-0,211	-0,374	-0,039	-0,194	-0,190
	p	0,466	0,003**	0,096	0,385	0,430	0,707	0,334	0,079	0,861	0,375	0,385
BKİ	r	-0,244	0,189	0,498	-0,080	-0,157	-0,149	-0,090	-0,102	0,160	-0,088	0,014
	p	0,262	0,387	0,016*	0,716	0,475	0,498	0,684	0,643	0,466	0,690	0,948
Bel çevresi	r	-0,145	0,052	0,598	-0,142	-0,125	-0,359	-0,315	-0,239	-0,038	-0,258	-0,104
	p	0,509	0,814	0,003**	0,519	0,569	0,092	0,143	0,273	0,865	0,235	0,637
Kalça çevresi	r	-0,186	0,077	0,458	-0,121	-0,093	-0,261	-0,242	-0,177	0,006	-0,174	-0,090
	p	0,395	0,727	0,028*	0,583	0,674	0,229	0,267	0,420	0,979	0,427	0,682

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 32. Grup 2'nin YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (öncesi)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol güçlüğü	Enerji/canlılık	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik	Ağrı	Genel sağlık algısı
TDKK	r	-0,048	-0,212	0,249	0,236	0,079	0,073	0,254	0,343	0,340	0,187	0,194
	p	0,829	0,331	0,252	0,278	0,719	0,740	0,242	0,109	0,113	0,393	0,375
ÜOKÇ	r	-0,280	0,132	0,299	-0,019	-0,162	-0,105	-0,068	-0,069	0,185	0,013	0,031
	p	0,196	0,548	0,165	0,932	0,461	0,634	0,758	0,756	0,399	0,952	0,888
EDSS	r	0,036	0,496	0,131	-0,617	-0,397	-0,359	-0,350	-0,337	-0,528	-0,456	-0,519
	p	0,872	0,016*	0,551	0,002**	0,060	0,093	0,102	0,116	0,010*	0,029*	0,011*
Vücut ağırlığı	r	-0,260	0,123	0,507	-0,264	-0,193	-0,346	-0,278	-0,272	-0,062	-0,267	-0,151
	p	0,231	0,577	0,014*	0,224	0,378	0,105	0,199	0,209	0,778	0,218	0,493
Yağ yüzdesi	r	-0,238	-0,108	0,297	0,265	0,089	0,085	0,066	0,186	0,345	0,201	0,211
	p	0,274	0,625	0,169	0,222	0,686	0,701	0,764	0,394	0,107	0,358	0,333
Yağsız kütle	r	-0,081	0,175	0,202	-0,635	-0,353	-0,491	-0,312	-0,420	-0,415	-0,538	-0,383
	p	0,713	0,424	0,355	0,001*	0,099	0,017*	0,148	0,046*	0,049*	0,008**	0,071
Vücut sıvısı	r	-0,081	0,174	0,202	-0,635	-0,353	-0,491	-0,311	-0,419	-0,415	-0,538	-0,383
	p	0,715	0,427	0,356	0,001*	0,099	0,017*	0,149	0,047*	0,049*	0,008**	0,072
Visseral yağ yüzdesi	r	-0,313	0,298	0,588	-0,376	-0,421	-0,403	-0,294	-0,250	-0,125	-0,255	-0,253
	p	0,145	0,167	0,003**	0,077	0,046*	0,056	0,173	0,250	0,569	0,240	0,245

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 33. Grup 2'nin YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (sonrası)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol güçlüğü	Enerji/canlılık	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik	Ağrı	Genel sağlık algısı
Glukoz	r	-0,137	0,038	0,304	-0,303	-0,161	-0,157	-0,369	-0,247	-0,216	-0,289	-0,319
	p	0,533	0,862	0,158	0,160	0,464	0,473	0,083	0,255	0,323	0,182	0,138
HDL-K	r	-0,074	0,020	-0,315	0,074	0,075	0,084	-0,072	0,208	-0,271	0,078	0,064
	p	0,736	0,926	0,143	0,738	0,734	0,702	0,745	0,341	0,211	0,722	0,772
LDL-K	r	-0,178	-0,193	0,044	-0,122	0,057	-0,284	0,182	-0,057	0,259	0,008	-0,093
	p	0,417	0,376	0,843	0,579	0,798	0,189	0,407	0,797	0,233	0,971	0,672
TK	r	-0,165	-0,211	0,154	-0,157	-0,102	-0,237	-0,108	-0,003	-0,148	-0,155	-0,145
	p	0,452	0,333	0,484	0,475	0,645	0,277	0,625	0,989	0,499	0,480	0,510
TG	r	-0,185	-0,214	0,286	-0,288	-0,341	-0,746	-0,250	-0,492	-0,034	-0,276	-0,256
	p	0,398	0,328	0,186	0,182	0,111	<0,001**	0,250	0,017*	0,876	0,202	0,239
BKİ	r	0,424	-0,050	0,617	-0,002	0,034	-0,210	0,149	0,007	0,335	0,011	-0,025
	p	0,044*	0,820	0,002**	0,995	0,877	0,335	0,497	0,975	0,118	0,959	0,910
Bel çevresi	r	0,328	-0,017	0,727	-0,094	0,179	-0,030	0,038	-0,026	0,231	-0,091	-0,087
	p	0,126	0,937	<0,001**	0,671	0,414	0,893	0,863	0,905	0,290	0,679	0,694
Kalça çevresi	r	0,419	-0,054	0,665	-0,084	0,062	-0,089	0,051	-0,015	0,220	-0,034	-0,064
	p	0,047*	0,806	0,001**	0,705	0,778	0,686	0,819	0,947	0,314	0,876	0,773
TDDK	r	-0,020	-0,417	0,411	0,303	0,138	0,044	0,353	0,313	0,364	0,316	0,239
	p	0,929	0,048*	0,052	0,160	0,532	0,842	0,099	0,146	0,088	0,142	0,273

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 34. Grup 2'nin YTT-40, BDE, PUKİ ve SF-36 ölçeklerine göre korelasyonu (sonrası)

		YTT-40	BDE	PUKİ	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol güçlüğü	Enerji/ canlılık	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik	Ağrı	Genel sağlık algısı
ÜOKÇ	r	0,433	-0,096	0,465	0,064	-0,056	-0,284	0,103	-0,030	0,311	0,069	-0,120
	p	0,039*	0,662	0,025*	0,770	0,799	0,190	0,639	0,893	0,148	0,754	0,587
EDSS	r	0,154	0,502	0,142	-0,691	-0,501	-0,285	-0,539	-0,551	-0,544	-0,597	-0,259
	p	0,483	0,015*	0,517	<0,001**	0,015*	0,187	0,008**	0,006**	0,007**	0,003**	0,233
Vücut ağırlığı	r	0,477	-0,032	0,649	-0,216	-0,020	-0,141	-0,008	-0,092	0,160	-0,159	-0,158
	p	0,021*	0,886	0,001**	0,322	0,929	0,520	0,972	0,675	0,466	0,470	0,472
Yağ yüzdesi	r	0,260	-0,064	0,541	0,333	0,229	-0,033	0,088	0,024	0,381	0,243	-0,054
	p	0,231	0,770	0,008**	0,121	0,293	0,883	0,691	0,915	0,073	0,264	0,807
Yağsız kütle	r	0,366	0,243	0,209	-0,677	-0,353	-0,231	-0,305	-0,291	-0,401	-0,587	-0,277
	p	0,086	0,264	0,340	<0,001**	0,099	0,290	0,157	0,178	0,058	0,003**	0,202
Vücut sıvısı	r	0,361	0,310	0,147	-0,806	-0,328	-0,140	-0,163	-0,223	-0,445	-0,609	-0,078
	p	0,090	0,150	0,504	<0,001**	0,127	0,523	0,458	0,306	0,033*	0,002**	0,724
Visseral yağ yüzdesi	r	0,329	-0,019	0,708	-0,253	-0,009	-0,388	-0,066	-0,254	0,141	-0,166	-0,181
	p	0,126	0,932	<0,001**	0,244	0,966	0,067	0,765	0,241	0,522	0,449	0,409

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Müdahale öncesi ikinci grubun ölçeklerle diğer parametreler arasındaki korelasyon verileri tablo 31 ve tablo 32’de verilmiştir. LDL-K değeri ile SF-36 alt kategorisi olan fiziksel fonksiyon arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=-0,462$; $p=0,026$) (Tablo 31). Trigliserid değeri ile BDE puanı arasında pozitif doğrusal ilişki saptanmıştır ($r=0,593$; $p=0,003$) (Tablo 31). Beden kütle indeksi değeri ile PUKİ puanı arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,498$; $p=0,016$) (Tablo 31). Pittsburg uyku kalite indeksi toplam puanı ile bel çevresi değeri ($r=0,598$; $p=0,003$) ve kalça çevresi değeri ($r=0,458$; $p=0,028$) arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur (Tablo 31). Genişletilmiş durum ölçeği skoru ile BDE puanı arasında pozitif yönlü ilişki ($r=0,496$; $p=0,016$) tespit edilirken SF-36 alt kategorileri olan fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,617$; $p=0,002$), sosyal işlevsellik puanı ($r=-0,528$; $p=0,010$), ağrı puanı ($r=-0,456$; $p=0,029$) ve genel sağlık algısı puanı ($r=-0,519$; $p=0,011$) arasında negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir (Tablo 32). Vücut ağırlığı ile PUKİ puanı arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,507$; $p=0,014$) (Tablo 32). Yağsız kütle değeri ile SF-36 alt kategorilerinden fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,635$; $p=0,001$), emosyonel rol güçlüğü puanı ($r=-0,491$; $p=0,017$), ruhsal sağlık puanı ($r=-0,420$; $p=0,046$), sosyal işlevsellik puanı ($r=-0,415$; $p=0,049$) ve ağrı puanı ($r=-0,538$; $p=0,008$) arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır (Tablo 32). Vücut sıvısı değeri ile SF-36 alt kategorilerinden olan fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,635$; $p=0,001$), emosyonel rol güçlüğü puanı ($r=0,491$; $p=0,017$), ruhsal sağlık puanı ($r=-0,419$; $p=0,047$), sosyal işlevsellik puanı ($r=-0,415$; $p=0,049$) ve ağrı puanı ($r=-0,538$; $p=0,008$) arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur (Tablo 32). Visseral yağ yüzdesi ile PUKİ puanı arasında ($r=0,588$; $p=0,003$) pozitif yönlü ilişki bulunurken SF-36 alt kategorisi olan fiziksel rol güçlüğü puanı arasında ($r=-0,421$; $p=0,046$) negatif yönlü ilişki bulunmuştur (Tablo 32).

İkinci grubun tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi aldıktan sonraki ölçek puanları ile diğer parametreler arasındaki korelasyon verileri tablo 33 ve tablo 34’te gösterilmiştir. Trigliserid değeri ile SF-36 alt kategorilerinden emosyonel rol güçlüğü puanı ($r=-0,746$; $p=0,000$) ve ruhsal sağlık puanı ($r=-0,492$; $p=0,017$) arasında kuvvetli negatif ilişki saptanmıştır (Tablo 33). Beden kütle indeksi değeri ile YTT-40 puanı ($r=0,424$; $p=0,044$) ve PUKİ puanı arasında ($r=0,617$; $p=0,002$) pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 33). Pittsburg uyku kalite indeksi puanı ile bel çevresi ($r=0,727$; $p=0,000$) ve kalça çevresi değeri ($r=0,665$; $p=0,001$) arasında kuvvetli pozitif

doğrusal ilişki saptanmıştır (Tablo 33). Kalça çevresi ile YTT-40 puanı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,419$; $p=0,047$) (Tablo 33). Beck depresyon envanteri puanı ile TDKK değeri ($r=-0,417$; $p=0,048$) arasında negatif yönlü ilişki bulunurken (Tablo 33) EDSS skoru ($r=0,502$; $p=0,015$) arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur (Tablo 34). Üst orta kol çevresi değeri ile YTT-40 puanı ($r=0,433$; $p=0,039$) ve PUKİ puanı ($r=0,465$; $p=0,025$) arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır (Tablo 34). Genişletilmiş özürülük durum ölçeği skoru ile SF-36 alt kategorilerinden fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,691$; $p=0,000$), fiziksel rol güçlüğü puanı ($r=-0,501$; $p=0,015$), enerji/canlılık puanı ($r=-0,539$; $p=0,008$), ruhsal sağlık puanı ($r=-0,551$; $p=0,006$), sosyal işlevsellik puanı ($r=-0,544$; $p=0,007$) ve ağrı puanı ($r=-0,597$; $p=0,003$) arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki saptanmıştır (Tablo 34). Vücut ağırlığı değeri ile YTT-40 puanı arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,477$; $p=0,021$) (Tablo 34). Pittsburg uyku kalite indeksi toplam puanı ile vücut ağırlığı ($r=0,649$; $p=0,001$), yağ yüzdesi ($r=0,541$; $p=0,008$) ve visseral yağ yüzdesi ($r=0,708$; $p=0,000$) arasında pozitif yönlü doğrusal kuvvetli ilişki saptanmıştır (Tablo 34). Yağsız kütle değeri ile SF-36 alt kategorilerinden fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,677$; $p=0,000$) ve ağrı puanı ($r=-0,587$; $p=0,003$) arasında kuvvetli negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir (Tablo 34). Vücut sıvısı ile SF-36 alt kategorilerinden fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,806$; $p=0,000$), sosyal işlevsellik puanı ($r=-0,445$; $p=0,033$) ve ağrı puanı ($r=-0,609$; $p=0,002$) arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki saptanmıştır (Tablo 34).

4.6. Hastaların Besin Tüketim Durumları

Hastalardan alınan üç günlük besin tüketim kaydı verilerinden elde edilen gruplarda cinsiyete göre makro besin öğeleri oranı tablo 35'te verilmiştir.

Tablo 35. Cinsiyete göre grupların makro besin ögesi yüzdeleri

	Besin	Erkek $\bar{x}\pm ss$	Kadın $\bar{x}\pm ss$	İstatistik	p
Grup 1 (n=23)	Protein (%)	14,63±2,45	13,87±3,07	t=0,602	0,553
	Yağ (%)	39,9±4,8	40,3±6,1	t=-0,158	0,876
	Karbonhidrat (%)	45,5±7,1	45,9±6,1	t=-0,154	0,879
Grup 2 (n=23)	Protein (%)	19,00±3,79	14,00±3,77	t=2,786	0,011*
	Yağ (%)	41,17±7,83	43,41±6,61	t=-0,683	0,502
	Karbonhidrat (%)	39,83±10,02	42,47±8,73	t=-0,613	0,546

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Birinci gruptaki erkek hastalarda enerjinin ortalama proteinden gelen yüzdesi 14,63±2,45, kadın hastalarda 13,87±3,07; yağdan gelen yüzdesi erkeklerde 39,9±4,8, kadın hastalarda 40,3±6,1'dir. Enerjinin ortalama karbonhidrattan gelen yüzdesi ise erkeklerde 45,5±7,1, kadınlarda 45,9±6,1'dir. Birinci grupta ortalama protein, yağ ve karbonhidrat yüzdesi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

İkinci gruptaki erkek hastalarda enerjinin ortalama proteinden gelen yüzdesi 19,00±3,79, kadın hastalarda 14,00±3,77; ortalama yağdan gelen yüzdesi erkeklerde 41,17±7,83, kadın hastalarda 43,41±6,61'dir. Enerjinin ortalama karbonhidrattan gelen yüzdesi ise erkeklerde 39,83±10,02 kadınlarda 42,47±8,73'tür. İkinci grupta makro besin öğelerinden cinsiyete göre ortalama protein yüzdesinde anlamlı farklılık (p=0,011) saptanırken ortalama yağ ve karbonhidrat yüzdesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 36'da hastaların cinsiyete göre aldıkları enerji, mikro ve makro besin öğelerinin diyet referans değerlere göre durumu verilmiştir.

Tablo 36. Hastaların cinsiyete göre aldıkları enerji, mikro ve makro besin öğelerinin referans değerlere göre durumu

Enerji ve Besin öğeleri	Erkek (n=14)				Kadın (n=32)			
	Önerilen	$\bar{x}\pm ss$	Karşılama yüzdesi	p	Önerilen	$\bar{x}\pm ss$	Karşılama yüzdesi	p
Enerji (kcal)	2452	2183,6±305,9	89,03	0,01*	1977	1662,9±383,3	86,74	0,001**
Protein (g/d)	91	87,3±19,8	95,93	0,10	62	55,9±17,5	90,16	0,045*
Yağ (g/d)	68	97,5±11,8	143,38	<0,001**	55	77,3±2	140,54	<0,001**
Karbonhidrat (g/d)	130	213,1±67,3	163,92	<0,001**	130	182,4±57,1	140,31	<0,001**
Posa (g/d)	38	21,9±6,3	87,60	0,089	25	19,3±5,4	77,20	<0,001**
A vitamini (mcg/d)	900	1031,6±433,1	114,62	0,276	700	1027,0±657,2	146,71	0,008
E vitamini (mg/d)	15	28,9±7,6	192,67	<0,001**	15	24,2±6,7	161,33	<0,001**
B ₁ vitamini (mg/d)	1,2	1,1±0,2	91,67	0,026*	1,1	0,8±0,21	70,00	<0,001**
B ₂ vitamini (mg/d)	1,3	1,5±0,3	115,38	0,029*	1,1	1,1±0,3	97,27	0,617
B ₆ vitamini (mg/d)	1,3	1,7±0,3	130,77	<0,001**	1,3	1,2±0,4	92,31	0,167
Folik asit (mcg/d)	400	337,2±109,6	84,31	0,051	400	262,1±81,2	65,52	<0,001**
C vitamini (mg/d)	90	97,5±40,2	108,33	0,497	75	88,0±42,8	117,33	0,096
Sodyum (g/d)	1,5	3,1±0,9	206,67	<0,001**	1,5	2,8±0,8	186,67	<0,001**
Potasyum (g/d)	4,7	2,6±0,5	54,26	<0,001**	4,7	1,9±0,5	41,28	<0,001**
Kalsiyum (mg/d)	1000	678,1±154,2	67,81	<0,001**	1000	523,9±186,7	52,39	<0,001**
Magnezyum (mg/d)	400	290,3±44,7	72,58	<0,001**	310	213,3±70,5	68,81	<0,001**
Fosfor (mg/d)	700	1317,5±184,5	188,21	<0,001**	700	920,6±273,5	131,51	<0,001**
Demir (mg/d)	8	13,1±2,9	72,78	<0,001**	18	9,5±2,7	52,77	0,004**
Çinko (mg/d)	11	10,1±1,5	91,82	0,043*	8	7,2±1,9	90,38	0,027*

n: Kişi sayısı, $\bar{x}\pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Hastaların cinsiyete göre enerji, makro ve mikro besin ögesi alım düzeylerinin karşılaştırılması tablo 36'da verilmiştir. Günlük enerji alımı erkeklerde ortalama $2183,6 \pm 305,9$ kkal kadınlarda $1662,9 \pm 383,3$ kkal olarak bulunmuştur. Günlük ortalama protein alım miktarı erkeklerde $87,3 \pm 19,8$ gr kadınlarda $55,9 \pm 17,5$ gr; ortalama yağ alımı erkeklerde $97,5 \pm 11,8$ gr kadınlarda $77,3 \pm 18,0$ gr ve ortalama karbonhidrat alımı erkeklerde $213,1 \pm 67,3$ gr kadınlarda $182,4 \pm 57,1$ gr olarak hesaplanmıştır. Diyet referans değerlerine göre hastaların ortalama yağ alımı her iki cinsiyette de fazla olduğu saptanmıştır. Günlük ortalama posa tüketimi erkeklerde $21,9 \pm 6,3$ gr kadınlarda $19,3 \pm 5,4$ gr olup kadınların alması gereken referans aralığın altında tükettiği saptanmıştır. Erkeklerde ortalama A vitamini tüketim miktarı $1031,6 \pm 433,1$ mcg kadınlarda $1027,0 \pm 657,2$ mcg; E vitamini erkeklerde $28,9 \pm 7,6$ mg kadınlarda $24,2 \pm 6,7$ mg; B₁ vitamini erkeklerde $1,1 \pm 0,2$ mg kadınlarda $0,8 \pm 0,2$ mg; B₂ vitamini erkeklerde $1,5 \pm 0,3$ mg kadınlarda $1,1 \pm 0,3$ mg; B₆ vitamini erkeklerde $1,7 \pm 0,3$ mg kadınlarda $1,2 \pm 0,4$ mg; folik asit erkeklerde $337,2 \pm 109,6$ mcg kadınlarda $262,07 \pm 81,2$ mcg; C vitamini erkeklerde $97,5 \pm 40,2$ mg kadınlarda $88 \pm 42,8$ mg olarak saptanmıştır. Kadınların folik asit ve B₁ vitaminini referans değerlere göre anlamlı derecede az tükettiği tespit edilmiştir. Erkeklerde ortalama sodyum tüketimi $3,1 \pm 0,9$ mg kadınlarda $2,8 \pm 0,8$ mg; potasyum erkeklerde $2,6 \pm 0,5$ g kadınlarda $1,9 \pm 0,5$ g; kalsiyum erkeklerde $678,1 \pm 154,2$ mg kadınlarda $523,9 \pm 186,7$ mg olarak saptanmıştır. Her iki cinsiyette de sodyum tüketimi referans aralıklı kıyaslandığında anlamlı derecede fazla potasyum, magnezyum ve kalsiyum ise anlamlı derecede az bulunmuştur. Ortalama erkeklerde magnezyum tüketimi $290,3 \pm 44,7$ mg kadınlarda $213,3 \pm 70,5$; fosfor tüketimi erkeklerde $1317,5 \pm 184,5$ mg kadınlarda $920,6 \pm 273,5$ mg; demir tüketimi erkeklerde $13,1 \pm 2,9$ mg kadınlarda $9,5 \pm 2,7$ mg; çinko tüketimi erkeklerde $10,1 \pm 1,5$ mg kadınlarda $7,2 \pm 1,9$ mg olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde ve kadınlarda ortalama magnezyum ve demir alımı referans değer ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 37'de hastaların sağlıklı yeme indeksine göre değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo 37. Sağlıklı yeme indeksine göre hastaların besin tüketim durumu

SYİ-2010	n	%
Yetersiz/kötü diyet kalitesi (0-50 puan)	2	4,35
Geliştirilmesi gereken diyet kalitesi (51-80 puan)	35	76,08
İyi diyet kalitesi (81-100 puan)	9	19,57

Hastaların %4,35'inin yetersiz diyet kalitesine, %76,08'inin geliştirilmesi gereken diyet kalitesine ve %19,57'sinin iyi diyet kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı yeme indeksi 2010 alt bileşenlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması tablo 38'de verilmiştir.

Tablo 38. Cinsiyete göre SYİ-2010 bileşenleri

	SYİ-2010 bileşenleri	Erkek (n=14)	Kadın (n=32)	İstatistik	p
Grup 1 (n=23)	Toplam meyve	1,9±1,7	2,6±1,9	t=-0,962	0,347
	Tam meyve	2,8±2,4	3,7±2,2	t=-0,94	0,358
	Toplam sebze	2,7±1,3	2,7±1,1	t=-0,015	0,988
	Koyu yeşil yapraklı sebze	2,6±1,4	3,5±1,5	t=-1,326	0,199
	Tahıl	5,0±0,0	4,6±1,1	t=1,467	0,165
	Süt grubu	3,7±2,5	4,8±2,5	t=-0,979	0,339
	Proteinli yiyecekler	7,8±2,6	7,2±2,8	t=0,476	0,639
	Deniz ürünleri ve bitkisel protein	3,2±4,1	1,7±1,9	t=1,033	0,330
	Yağ asitleri	4,9±4,3	5,9±4,3	t=-0,507	0,618
	İşlenmiş tahıl	9,4±1,1	9,0±1,7	t=0,558	0,583
	Sodyum	6,8±3,1	6,3±3,0	t=0,372	0,714
	Boş enerji kaynakları	19,2±2,2	19,3±2,1	t=-0,077	0,939
	Toplam puan	70,0±10,8	71,2±10,4	t=-0,259	0,798
Grup 2 (n=23)	Toplam meyve	2,0±1,7	2,1±1,3	t= -0,204	0,841
	Tam meyve	2,5±2,3	3,6±1,7	t=-1,314	0,203
	Toplam sebze	2,0±1,6	3,2±1,4	t=-1,762	0,093
	Koyu yeşil yapraklı sebze	2,3±0,9	3,2±1,5	t=-1,374	0,184
	Tahıl	5,0±0,0	4,7±1,2	t=0,608	0,549
	Süt grubu	3,9±2,8	3,9±2,5	t=-0,036	0,972
	Proteinli yiyecekler	10,0±0,1	6,9±3,3	t=3,836	0,001**
Deniz ürünleri ve bitkisel protein	4,2±1,9	1,3±2,1	t=2,98	0,007**	
Yağ asitleri	5,3±4,3	7,2±3,8	t=-1,021	0,319	

İşlenmiş tahıl	9,5±1,1	9,5±1,4	t=0,031	0,976
Sodyum	8,9±1,3	5,5±3,3	t=2,39	0,026*
Boş enerji kaynakları	19,2±1,9	19,4±1,8	t=-0,153	0,880
Toplam puan	74,8±7,4	70,6±11,5	t=0,819	0,422

n: Kişi sayısı, $\bar{x} \pm ss$: Ortalama±standart sapma, t: Bağımsız örnekler t testi, *p<0,05, **p<0,01

Birinci grupta ortalama toplam meyve tüketimi erkeklerde 1,9±1,7 puan kadınlarda 2,6±1,9 puan, tam meyve tüketimi erkeklerde 2,8±2,4 puan kadınlarda 3,7±2,2 puan; toplam sebze tüketimi erkeklerde 2,7±1,3 puan kadınlarda 2,7±1,1 puan; koyu yeşil yapraklı sebze ve kurubaklagil tüketimi erkeklerde 2,6±1,4 puan kadınlarda 3,5±1,5 puan; tahıl tüketimi erkeklerde 5,0±0,0 puan kadınlarda 4,6±1,1 puan; süt grubu tüketimi erkeklerde 3,7±2,5 puan kadınlarda 4,8±2,5 puan; toplam proteinli yiyecek tüketimi erkeklerde 7,8±2,6 puan kadınlarda 7,2±2,8; deniz ürünleri ve bitkisel protein tüketimi erkeklerde 3,2±4,1 puan kadınlarda 1,7±1,9; yağ asitleri tüketimi erkeklerde 4,9±4,3 puan kadınlarda 5,9±4,3 puan; işlenmiş tahıl tüketimi erkeklerde 9,4±1,1 puan kadınlarda 9±1,7 puan; sodyum tüketimi erkeklerde 6,8±3,1 puan kadınlarda 6,3±3,0 puan; boş enerji kaynakları tüketimi erkeklerde 19,2±2,2 puan kadınlarda 19,3±2,1 puan ve toplam SYİ-2010 puanı erkeklerde 70±10,8 puan kadınlarda 71,2±10,4 puan olarak tespit edilmiştir. Birinci grupta ortalama 12 bileşen ve toplam SYİ-2010 puanında cinsiyete göre anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (p>0,05).

İkinci grupta ortalama toplam meyve tüketimi erkeklerde 2,0±1,7 puan kadınlarda 2,1±1,3 puan; tam meyve tüketimi erkeklerde 2,5±2,3 puan kadınlarda 3,6±1,7 puan; toplam sebze tüketimi erkeklerde 2,0±1,6 puan kadınlarda 3,2±1,4 puan; koyu yeşil yapraklı sebze tüketimi erkeklerde 2,3±0,9 puan kadınlarda 3,2±1,5 puan; tahıl tüketimi erkeklerde 5,0±0,0 puan kadınlarda 4,7±1,2 puan; süt grubu tüketimi erkeklerde 3,9±2,8 puan kadınlarda 3,9±2,5 puan; yağ asitleri tüketimi erkeklerde 5,3±4,3 puan kadınlarda 2±3,8 puan; işlenmiş tahıl tüketimi erkeklerde 9,5±1,1 puan kadınlarda 9,5±1,4 puan; boş enerji kaynakları tüketimi erkeklerde 19,2±1,9 puan kadınlarda 19,4±1,8 puan ve toplam SYİ-2010 toplam puanı erkeklerde 74,8±7,4 kadınlarda 70,6±11,5 olarak tespit edilmiştir. İkinci grupta toplam meyve tüketimi, tam meyve tüketimi, toplam sebze tüketimi, koyu yeşil yapraklı sebze tüketimi, tahıl tüketimi, süt grubu tüketimi, yağ asitleri tüketimi, tahıl tüketimi, boş enerji kaynakları tüketimi ve toplam SYİ-2010 puanında cinsiyete göre anlamlı farklılık

gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). İkinci grupta toplam proteinli yiyecek tüketimi erkeklerde $10\pm0,1$ puan kadınlarda $6,9\pm3,3$ puan tespit edilmiştir ve cinsiyete göre erkeklerde proteinli yiyecek tüketimi anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p=0,001$). Deniz ürünleri ve bitkisel protein tüketimi ortalama erkeklerde $4,2\pm1,9$ puan kadınlarda $1,3\pm2,1$ puan olarak tespit edilmiştir ve kadınlarda erkeklere göre deniz ürünleri ve bitkisel protein tüketimi anlamlı derecede az bulunmuştur ($p=0,007$). Ortalama sodyum tüketimi erkeklerde $8,9\pm1,3$ puan kadınlarda $5,5\pm3,3$ puan olarak hesaplanmış olup sodyum tüketimi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,026$).

Sağlıklı yeme indeksi 2010 toplam puanı ile bazı parametreler arasındaki ilişki tablo 39'da verilmiştir. Her iki grupta da SYİ-2010 toplam puanı ile EDSS skoru, MS süresi, BKİ, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, ÜOKÇ, TDKK, yağ yüzdesi, yağsız kütle, vücut sıvısı, bazal metabolizma hızı arasında (BMH) ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Visseral yağ yüzdesi ile SYİ-2010 toplam puanı arasında birinci grupta ($r=0,495$; $p=0,016$) pozitif yönlü ilişki saptanırken ikinci grupta ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 39. Bazı parametreler ile SYİ-2010 toplam puanı arasındaki korelasyon

		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)
EDSS	r	0,130	0,026
	p	0,554	0,905
MS süresi	r	0,110	0,000
	p	0,618	0,999
BKİ	r	0,384	-0,140
	p	0,071	0,523
Vücut ağırlığı	r	0,326	-0,022
	p	0,130	0,922
Bel çevresi	r	0,310	-0,096
	p	0,149	0,662
Kalça çevresi	r	0,361	-0,061
	p	0,091	0,782
ÜOKÇ	r	0,289	-0,205
	p	0,180	0,348
TDKK	r	0,091	-0,291
	p	0,679	0,178
Yağ yüzdesi	r	0,275	-0,192
	p	0,204	0,381
Yağsız kütle	r	0,063	0,227
	p	0,775	0,299
Vücut sıvısı	r	0,062	0,226
	p	0,780	0,300
Visseral yağ yüzdesi	r	0,495	-0,143
	p	0,016*	0,514
Bazal metabolizma hızı	r	0,088	0,194
	p	0,688	0,374

r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

5. TARTIŞMA

Multifaktöriyel etiyojisi olan MS, MSS'nin otoimmün ve inflamatuvar bir kronik hastalığı olup akson hasarına ve ilerleyici sakatlığa yol açabilmektedir (Yang ve ark., 2015). Medikal tedavinin yanında destekleyici tedavi olarak beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesinin ruh sağlığı, inflamatuvar sitokinler, metabolik durum ve gen ekspresyonu üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir (Yadav ve ark., 2013; Riccio ve Rossano, 2018). Bu nedenle bu çalışmada, MS hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesinin metabolik, fonksiyonel ve psikolojik durum üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. İki ay boyunca gruplara uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesi sonrası; kolesterol, trigliserid seviyelerinde, vücut ağırlığında, bel çevresinde, kalça çevresinde, uyku, depresyon durumunda ve yeme tutumunda anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Çoğunlukla kadın cinsiyette görülen MS hastalığı orta yaşlarda daha çok ortaya çıkmaktadır (Spanier ve ark., 2015). Klinik kontrollü planlanan çalışmaya 18 erkek, 32 kadın olmak üzere toplamda 50 MS hastası dâhil edilmiş olup takipli 46 MS hastası ile çalışma sonlandırılmıştır. Hastalar Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Kadınlarda hastalığın görülme prevalansının yüksek olmasından kaynaklı kadın hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte gruplarda kadın ve erkek sayısı dengeli dağılım göstermektedir (Tablo 13). İki grup arasında ayrıca ortalama yaş, MS süresi, EDSS skoru, vücut ağırlığı değerleri ve kronik hastalık durumu ile kullanılan ilaçlar anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 13 ve Tablo 14).

Birinci gruptaki hastaların el kavrama gücü ortanca değeri 18,9 kg ikinci gruptaki hastaların 20,3 kg'dır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada verilen referans değerlere göre hastaların el kavrama gücünün düşük olduğu saptanmıştır (Kılıç ve Pekcan, 2012). Bu durum MS hastalarında hastalığa bağlı gelişen kas koordinasyon bozukluklarından kaynaklı olabilir.

Estruch ve arkadaşları 3 ay boyunca akdeniz diyeti uyguladıkları toplam 772 hastada açlık kan glukozu ve insülin seviyesi ayrıca kan lipitlerinden trigliserid ve kolesterol değerlerinde anlamlı düşüşler ve HDL kolesterol değerinde anlamlı artış gözlemlenmiştir (Estruch et al., 2006). Shai ve arkadaşları 2 yıl süreyle akdeniz diyeti uyguladığı 322 obez hastada total kolesterol ve LDL-K seviyelerinde anlamlı düşüşler ek olarak HOMA-IR ve açlık kan glukozunda anlamlı farklılıklar saptamıştır (Shai ve

ark., 2008). Davis ve arkadaşlarının randomize, kontrollü klinik olarak planlandığı 166 hastaya 6 aylık diyet müdahalesi yaptığı çalışmada trigliserid düzeyinde anlamlı farklılık bildirmiştir (Davis ve ark., 2017). Bu çalışmada ise literatür ile benzer şekilde diyet müdahalesi yapılan grupta açlık kan glukozu, trigliserid, total kolesterol, sodyum seviyelerinde anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. Adipoz doku kaybına bağlı olarak biyokimyasal belirteçlerdeki (açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid) olumlu sonuçlar sağlıklı diyetin etkinliğini göstermektedir. D vitamini ana kaynağı özellikle yaz aylarında güneş ışınlarına maruziyet olmakla birlikte diyetle de D vitamini konsantrasyonlarının artmasına katkı sağlanabilmektedir (Burgaz ve ark., 2007; Holick ve ark., 2007; Hypponen ve Power, 2007; Andersen ve ark., 2013). D vitamininin ergokalsiferol (D₂ vitamini) ve kolekalsiferol (D₃ vitamini) olmak üzere iki formu vardır. Diyetle alım kısıtlı olmakla birlikte ergokalsiferol; mantar, süt ve tereyağından kolekalsiferol ise yağlı balıklar (örneğin somon, uskumru, ringa balığı) ve daha az miktarda et, yumurta sarısı, süt ve tereyağı ile elde edilebilmektedir (Mattila ve ark., 1994; Jakobsen ve Saxholt, 2009). Birinci gruba dâhil edilen hastaların diyet düzenlemeleri ile birlikte yaz aylarında alınması ve hasta takiplerinin yaz ayları sonunda bitmesi D vitamininde anlamlı artışa neden olabilir (Tablo 15).

Kouchaki ve arkadaşları 60 MS hastasına probiyotik takviyesi vererek planladığı klinik randomize çift kör çalışmada 12 hafta sonunda HDL-K seviyesinde anlamlı artış gözlemlenmiştir (Kouchaki ve ark., 2017). Manzhali ve arkadaşları 75 non-alkolik yağlı karaciğer hastasına (NAFLD) düşük kalorili ve düşük yağlı diyet ile birlikte 12 hafta probiyotik takviyesi verdikleri çalışmada hastaların kolesterol seviyelerinde anlamlı düşüş gözlemlenmişlerdir (Manzhali ve ark., 2017). Akkasheh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada majör depresif bozukluğu olan 40 hastaya sekiz hafta boyunca verilen probiyotik takviyesinin kontrol grubuna göre insülin direnci ve CRP seviyesi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Akkasheh ve ark. 2016). Obez hastalara 12 hafta boyunca probiyotik içeriği zenginleştirilmiş yoğurt verilerek yürütülen çalışmada açlık kan glukozu, total kolesterol ve LDL-K seviyelerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (Madjd ve ark., 2016). Bu çalışmada da ikinci gruba uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi sodyum, trigliserid ve total kolesterol seviyesinde anlamlı düşüşe neden olmuştur. İkinci grupta hemotokrit değeri referans aralıkta olmasına rağmen birinci gruba göre anlamlı farklılık

göstermesinin sebebi başlangıçta B₁₂ vitamini, demir düzeyi, ferritin, hemoglobin değerlerinin de birinci gruba göre daha düşük olmasından kaynaklanabilir (Tablo 15).

Estruch ve arkadaşları üç ay boyunca düşük kalorili, Akdeniz diyeti uyguladıkları toplam 772 hastada BKİ değerleri, vücut ağırlığı ve bel çevresinde anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (Estruch ve ark., 2006). Shai ve arkadaşları obez hastalara uyguladıkları düşük kalorili, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyetinin vücut ağırlığı ve BKİ değeri üzerinde anlamlı azalmaya sebep olduğunu belirtmiştir (Shai ve ark., 2008). Abenavoli ve arkadaşları NAFDL hastalarında uyguladıkları altı aylık düşük kalorili Akdeniz diyetinin kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, BKİ değeri, bel ve kalça çevresinde anlamlı farklılığa sebep olduğunu tespit etmiştir (Abenavoli ve ark. 2017). Bu çalışmada da birinci grupta müdahale sonrası vücut ağırlığı, BKİ değeri, TDKK, ÜOKÇ, bel çevresi ve kalça çevresinde anlamlı düşüş ve yağsız kütlede anlamlı artış olduğu saptanmıştır (Tablo 16). Bu sonuçlar kalori kısıtlaması ve tıbbi beslenme tedavisinin yağ kaybı, vücut ağırlığı kontrolü ve BKİ değeri üzerinde olumlu yönde etkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Yapılan bir çalışmada pankreatiti olan hastalara verilen simbiyotik takviyesi ile vücut ağırlığındaki değişim arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Dos Santos ve ark., 2017). Probiyotik takviyesi ve kalori kısıtlamasının yapıldığı bir çalışmada takviyenin 12 hafta sonunda kadınlarda anlamlı ağırlık kaybına neden olduğu gösterilmiştir (Pinto-Sanchez ve ark., 2017). Madjd ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 89 fazla kilolu ve obez bireyde 12 hafta boyunca probiyotikle zenginleştirilmiş yoğurt tüketiminin vücut ağırlığında, BKİ değerinde ve bel çevresinde anlamlı fark oluşturmadığı bildirilmiştir (Madjd ve ark., 2016). Altmış altı obez hastaya 12 hafta boyunca 2 gr toz probiyotik takviyesi verilerek planlanan klinik kontrollü bir çalışmada müdahale grubunda vücut ağırlığı, bel çevresi, bel/kalça oranında, yağ yüzdesinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olduğu belirtilmiştir (Pinto-Sanchez ve ark., 2017). Gomes ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada sekiz hafta boyunca fazla kilolu ve obez hastalara verilen probiyotik takviyesinin bel çevresinde, bel/boy oranında anlamlı azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Gomes ve ark., 2017). Bu çalışmada da tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesinin birlikte verildiği Grup 2’de vücut ağırlığı ve BKİ değerinde azalma olmuştur ancak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Bireye özgü, ihtiyacına uygun, olması gereken ağırlığa göre planlanan tıbbi beslenme

tedavisi her iki grupta da TDKK ve bel çevresinde anlamlı azalmaya sebep olmuştur (Tablo 16). İkinci gruptaki hastalar kış aylarında alındığı için mevsimsel değişikliklerden kaynaklı fiziksel aktivite durumlarının etkilendiği ve buna bağlı hastaların vücut ağırlığı ve antropometrik ölçümlerinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiş olabilir.

Multipl skleroz hastalığı sakatlanmaya yol açan mortalite ve morbidite riskini artıran kronik bir hastalıktır. Kouchaki ve arkadaşlarının MS hastalarına probiyotik takviyesi vererek yaptığı çalışmada EDSS skorunun anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (Kouchaki ve ark., 2017). Fleming ve arkadaşları üç ay boyunca probiyotik takviyesi verdikleri deneklerin MRG görüntülerinde ve bazı immünojenik belirteçlerinde anlamlı farklılıklar olduğunu saptamıştır (Fleming ve ark., 2011). Bir çalışmada deneysel oluşturulan EAE hayvan modelinde probiyotik ensafolimiyele şiddetini azalttığı gözlemlenmiştir (Ezendam ve van Loveren, 2008). Tamtaji ve arkadaşlarının toplamda 40 MS hastasına probiyotik takviyesi vererek planlandığı çalışmada probiyotik grubunda inflamatuvar belirteçlerde anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotik grubunun IL-8 ve TNF- α gen ekspresyonunu düşürdüğünü ancak IL-1 gen ekspresyonunu etkilemediğini gözlemlenmiştir (Tamtaji ve ark., 2017). Diyet planlanması ile EDSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken literatür ile benzer şekilde bu çalışmada da probiyotik takviyesi alan grubun EDSS skorunda anlamlı düşüş gözlemlenmiştir (Tablo 17).

Multipl skleroz hastaları genel risk faktörlerinin yanı sıra nörolojik sebeplerden de uyku bozuklukları açısından risk altındadır. Hastaların yaklaşık %50'si uyku bozukluklarından şikâyet ettiği ve kadın cinsiyette yaşam boyu uyku bozuklukları prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (Braley ve ark., 2012; Zaslavsky ve ark., 2015; Nociti ve ark., 2017). Uyku bozuklukları ile yorgunluğun ilişkili olduğu son çalışmalarda kanıtlanmıştır ve yorgunluk MS hastalarının neredeyse %90'ını etkilemektedir (Janardhan ve Bakshi, 2002; Krupp, 2006; Lerdal ve ark., 2007). Multipl sklerozda yorgunluğun altında yatan birincil mekanizmalar spekülasyonla birlikte aksonal bütünlüğün kaybı ve inflamatuvar mediatörlerin üretimi olarak açıklanmaktadır (Roelcke ve ark., 1997; Flachenecker ve ark., 2004; Tartaglia ve ark., 2004). İkincil olarak ise uyku bozuklukları olduğu bildirilmektedir (Veauthier ve ark., 2011; Kaminska ve ark., 2012; Brass ve ark., 2014). Multipl skleroz hastalarında uyku

sorunlarına yol açan huzur bacak sendromu, dört klinik temel tanı ölçütü ile değerlendirilen istirahat ederken başlayan gece boyunca daha kötü olan bacakların rahatsız edici hissi (daha az kol) ve geçici hareketler ile rahatlayabilen uyku bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Huzursuz bacak sendromunun bazı çalışmalarda MS hastalarında üç ila beş kat fazla prevalans gösterdiği ve yaklaşık popülasyonun %10'unu etkilediği bildirilmiştir (Rothdach ve ark., 2000; Auger ve ark., 2005; Group ve ark., 2008; Li ve ark., 2012). Birinci gruptaki hastaların %43,5'inde ikinci gruptaki hastaların %13'ünde uyku kalitesi yetersizliği görülmüştür. Hastaların genelinde yorgunluk şikâyeti ve %10,9'unda huzursuz bacak sendromu varlığı uyku kalitesinin yetersiz olmasına neden olabilir (Tablo 18).

Uyku bozukluklarında özellikle obstrüktif uyku apnesinin nedeni olan obezite uyku kalitesinin güçlü belirleyicileri arasında yer almaktadır. Uzun zamandan beri vücut ağırlığı kaybı obstrüktif uyku apnesi tedavisinde etkili bir yöntem olarak belirtilmektedir. (Epstein ve ark., 2005; Peppard ve ark., 2000). Akdeniz diyeti ile enerji kısıtlaması yapılan hastalarda altı ay sonunda uyku apnesinde azalma olduğu belirlenmiştir (Papandreou ve ark., 2012). Akdeniz diyetinin ve enerji kısıtlamasının vücut ağırlığı ve abdominal yağ miktarının azalmasına bağlı bel çevresinde azalma mekanik yükü azaltır. Ayrıca Akdeniz diyeti bol miktarda meyve, sebze, işlenmemiş tahıl, yağlı tohumlar, zeytinyağı, omega-3 yağ asitleri antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olmasından ve folik asit, B₆ vitamini, B₁₂ vitamini, C ve E vitamini ile birlikte tüketilmeleri sinerjik etkili olabilir (Jacobs ve Steffen, 2003). Bu moleküller inflamasyon ve oksidatif strese karşı etkili olabileceğinden üst solunum yolu nöromüsküler kontrolünü ve üst hava yolu kas kuvvetini oluşturma kapasitesini geliştirerek uyku apnesi ve uyku bozukluklarında etkili olabileceği belirtilmektedir (Jacobs ve Steffen, 2003). Başlangıçta birinci grupta ikinci gruba göre uyku kalitesi daha yetersiz bulunmuştur, bunun mevsimsel değişiklikten olduğu düşünülmektedir. Tıbbi beslenme tedavisi sonrası Grup 1'de uyku kalitesinde anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (Tablo 19).

Diop ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada probiyotik takviyesinin uyku bozukluklarında etkili olmadığı bildirilmiştir (Diop ve ark., 2008). Yirmi dokuz sağlıklı gönüllüye sekiz hafta boyunca probiyotik takviyesi verilerek yapılan bir çalışmada hastaların uyku kalitesinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır

(Kelly ve ark., 2017). Bununla birlikte üniversite öğrencilerinde *Lactobacillus casei* suşu verilerek yapılan bir çalışmada strese bağlı uyku kalitesinde iyileşme olduğu saptanmıştır (Takada ve ark., 2017). Sung ve arkadaşlarının yaptığı 167 infanta *Lactobacillus reuteri* verildiği bir çalışmada uyku sürelerinde artma saptanmıştır (Sung ve ark., 2014). Bu çalışmada da probiyotik takviyesi verilen grupta uyku kalitesinde anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Ayrıca iki grup arasında da uyku kalitesinin artması açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 19). Ayrıca tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesinin kabızlık, distansiyon ve gastrointestinal semptomlar üzerinde iyileşmelere neden olabileceği varsayıldığında, bu durumun uyku kalitesinde artmaya olumlu etki edebileceği düşünülmektedir.

Terzi ve arkadaşlarının 186 MS hastasında yaptığı çalışmada hastaların %9,14'ünde yeme davranışı bozukluğuna yatkınlık saptanmıştır (Terzi ve ark., 2009). Kara ve arkadaşlarının 57 MS hastasında yaptığı çalışmada hastaların %10,5'inde yeme davranışı bozukluğuna yatkınlık saptamışlardır (Kara ve Çelik, 2015). Klinik kanıtlar, disfajinin MS'li hastaların üçte birinden fazlasında meydana geldiğini (%33-%43) ve bu durumun MS'de yeme bozukluklarına neden olduğunu göstermektedir (Payne, 2001; Calcagno ve ark., 2002; Solaro ve ark., 2013). Bu çalışmada da hastaların %4,3'ünde yeme davranışı bozukluğuna yatkınlık saptanmıştır. Beslenme müdahalesinin ve probiyotik takviyesinin yeme tutumunu anlamlı olarak etkilediği ayrıca iki grup arasında tıbbi beslenme ile birlikte probiyotik takviyesi alan Grup 2'nin müdahale sonrası YTT-40 puanının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotiğin yeme tutumu üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 21).

Multipl skleroz hastalarında denge bozukluğu, mobilite bozukluğu gibi yetersizlikler, bilişsel problemler ve sosyal hayata katılımın değişmesi sonucu yaşam kalitesi azalmaktadır (Latimer-Cheung ve ark., 2013). Bu çalışmada kullanılan yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel alanı değerlendiren bölümünde gündelik işleri yürütebilme, ilaçlara ve tedaviye bağımlılık, canlılık ve bitkinlik, hareketlilik, ağrı ve rahatsızlık, uyku ve dinlenme, çalışabilme gücü ile ilgili sorular yer almaktadır. Tapper ve Lai'nin yaptığı çalışmada NAFLD hastalarında %5'lik ağırlık kaybının yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir. Yaşam kalitesinin tüm bileşenleri ve alt bileşenlerinden özellikle duygu durumu, fiziksel aktivite, yorgunluk puanlarında anlamlı artma saptanmıştır

(Tapper ve Lai, 2016). Napoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşlı obez bireylerde kilo kaybının yaşam kalitesi puanında kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir (Napoli ve ark., 2014). Yüz seksen sekiz obez hastada altı ay düşük kalorili diyet tedavisi uygulanarak yapılan bir çalışmada ağırlık kaybı ile yaşam kalitesi puanlarında anlamlı artışlar gözlemlenmiştir (Rothberg ve ark., 2014). Yüz otuz yedi obez hastaya uygulanan 14 haftalık diyet tedavisinin ağırlık kaybı ile yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Pearl ve ark., 2018). Bu çalışmada ise tıbbi beslenme tedavisi grubunda iki ay sonunda fiziksel rol güçlüğü puanında öncesine göre anlamlı artma gözlemlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 22).

İrritabl bağırsak sendromu olan 44 hastaya verilen *bifidobacterium longum* NCC3001 probiyotik takviyesinin yaşam kalitesi puanında kontrol grubuna göre anlamlı artışa sebep olduğu saptanmıştır (Pinto-Sanchez ve ark., 2017). İrritabl bağırsak sendromu hastalarına verilen probiyotik takviyesini değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında, takviyenin toplam yaşam kalitesi puanında anlamlı bir fark oluşturmadığını ancak alt bileşenlerinden ağrı ve semptomların azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Hu ve ark., 2015). Costa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 425 alerjik riniti olan hastaya *Lactobacillus paracasei* LP-33 probiyotik takviyesinin yaşam kalitesi puanında anlamlı artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Costa ve ark., 2014). Bu çalışmada ise tıbbi belenme tedavisi ile probiyotik takviyesini birlikte alan Grup 2'de enerji/canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ve ağrı alt bileşen puanlarında anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 22).

Multipl skleroz hastalarının fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı puanlarının Demiral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulunan cinsiyete göre Türkiye standartları puanlarından düşük olduğu saptanmıştır (Demiral ve ark., 2006). Yaşam kalitesi fiziksel alan puanının kötüleşmesi ile bireyin duygusal durumunun değiştiği, anksiyete ve depresif ruh halinin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu sorunlara yönelik düzeltici çabalar tedavinin daha olumlu algılanarak etkinliğinin artmasına ve günlük hayatın daha kolay sürdürülmesinde faydalı olabilir. Başlangıçta birinci grupta erkeklerin kadınlara göre anlamlı olarak emosyonel rol güçlüğü puanının iyi olduğu; ikinci grupta ise kadınların erkeklere göre fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik ve ağrı bileşenleri puanlarının anlamlı derecede iyi olduğu

saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 23). Müdahale sonrası ise birinci grupta kadınlara göre erkeklerin emosyonel rol güçlüğü puanı; ikinci grupta erkeklere göre kadınların sosyal işlevsellik ve ağrı puanı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 24).

Depresif bozukluklar MS hastalarının %50'sinde görülmektedir ve bu durum sağlıklı bireylerde görülme oranından 2-3 kat daha yüksektir. Sayısız etiyolojik faktörler, biyolojik mekanizmalar (örneğin hipokampal mikroglial aktivasyon, lezyon yükü, bölgesel atrofi) ve ayrıca öngörülemez ve sıklıkla engelleyici bir hastalık ile birlikte yaşamaya eşlik eden stres faktörleri, tehditler ve özürülük durumu dâhil olmak üzere birçok etmen MS hastalarında depresyona sebep olmaktadır (Patten ve ark., 2017). Depresyon, yorgunluk ve endişe belirtileri ile birlikte, MS'teki yaşam kalitesinin güçlü belirleyicileri arasında yer almaktadır (Salehpoor ve ark., 2014). Carta ve arkadaşları, duygu durum bozukluğu olan MS hastalarının, duygu durum bozukluğu öyküsü olmayan MS hastalara göre yaşam kalitesi (SF-12 tarafından ölçülen) önemli ölçüde düşük olduğunu saptamıştır (Carta ve ark., 2014). Depresif belirtiler ile MS'te sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve engellilik durumu arasında güçlü bir ilişkili vardır ve hem doğrudan hem de dolaylı etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, depresyon potansiyel olarak MS'te ağrı, yorgunluk, endişe ve bilişsel bozukluk gibi klinik olarak ağır sorunları ortaya çıkarmaktadır (Feinstein ve ark., 2014). Ayrıca, Mohr ve arkadaşları depresyon tedavisinin MS'te tedaviye uyumu artırabileceğini öne sürmüşlerdir (Mohr ve ark., 1997). Bu çalışmada literatür ile benzer şekilde hastaların %32,6'sında hafif derecede depresyon, %6,5'inde orta derecede depresyon ve %6,5'inde şiddetli derecede depresyon saptanmıştır (Tablo 25).

Çalışmalar çinko, magnezyum, B grubu vitaminleri, zeytinyağı, deniz ürünleri veya balık tüketimi gibi besinleri depresyon riskinin azalması ile ilişkili olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, bir bireyin günlük diyetinde besin öğeleri arasındaki karmaşık kombinasyonlar ve etkileşimler göz önüne alındığında, hastalığa ilişkin bireysel besinleri çalışmak için önemli kısıtlamalar vardır. Diyetle birçok besin ve besin grubu birlikte alınmaktadır ve bu nedenle, farklı hastalık prevalansının tek bir besin ya da besin grubuna atfetmek zordur (Tolmunen ve ark., 2004; Sanchez-Villegas ve ark., 2007; Murakami ve ark., 2008; Jacka ve ark., 2011). Kohort bir çalışmada sağlıklı diyetle bağlılık ile depresyon riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Chatzi ve ark., 2011). Tangney ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada yetersiz diyet

kalitesinin depresyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Tangney ve ark., 2002). Aihara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı beslenme ve süt ürünleri tüketimi ile depresyon görülme arasında negatif ilişki saptanmıştır (Aihara ve ark., 2011). Beydoun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınlarda diyet kalitesi artıkça depresyon oranının azaldığı bildirilmiştir (Beydoun ve ark., 2010). Ancak bazı kohort çalışmalarda ise beslenme ile depresyon arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Samieri ve ark., 2008; Jacka ve ark., 2011). Jacka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sebze, meyve, et, balık ve kepekli tahıl tüketimi ile karakterize geleneksel diyetin depresyonla negatif ilişkili; kızartılmış ve işlenmiş besinler, rafine tahıl ve şeker tüketimiyle karakterize batı diyetinin pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Jacka ve ark., 2010). Bu çalışmada ise birinci grupta diyet müdahalesi ile depresyon puanında anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 26).

Bağırsak ve beyin; sinirsel, endokrin ve bağışıklık yollarıyla çift yönlü iletişimi içeren beyin bağırsak ekseninde bir bağlantı vardır (Grossman, 1979; Grenham ve ark., 2011; Mayer, 2011; Mayer ve ark., 2014). Son yıllarda, bu iletişimin beyin düzenlenmesinde ve sonraki davranışlarda önemli rol oynayabilecek immün aktifleştirici ve diğer sinyal moleküllerini serbest bırakan bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimleri içerdiği giderek daha belirgin hale gelmiştir (Mayer, 2011; Cryan ve Dinan, 2012; Foster ve McVey Neufeld, 2013). Örneğin, mikrobiyota beyine endokrin ve afferent otonomik yollar ile ulaşabilen nöroaktif maddeler ve bunların öncüllerini (örneğin triptofan) üretir (Desbonnet ve ark., 2008; Desbonnet ve ark., 2010). Aynı zamanda, gram-negatif endotoksinler gibi bakteri ürünleri, dolaylı (örneğin bağışıklık aktivasyonu) ve doğrudan (örneğin glial hücrelerde Toll benzeri reseptörler) mekanizmalarıyla ruh hali ve bilişsel fonksiyonları etkileyebilir (Lehnardt ve ark., 2003; Krabbe ve ark., 2005; Ait-Belgnaoui ve ark., 2012; McCusker ve Kelley, 2013). Bu yeni görüşler, örneğin mikrobik türler (probiyotikler) içeren takviyeler ile mikrobiyal ekolojinin değiştirilmesinin stres tepkilerini, endişe ve depresyon semptomlarını değiştirmek için terapötik olarak kullanılabileceği hipotezini artırmıştır (Logan ve Katzman, 2005; Cryan ve Dinan, 2012; Bruce-Keller ve ark., 2015;). Pinto-Sanchez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 44 irritable bağırsak sendromu hastasına verilen probiyotik takviyesinin kontrol grubuna göre depresyon puanını anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (Pinto-Sanchez ve ark., 2017). Akkasheh ve arkadaşları

tarafından 44 majör depresif hastasına altı hafta boyunca verilen probiyotik takviyesinin depresyon puanını kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir (Akkasheh ve ark., 2016). Steenbergen ve arkadaşları tarafından Hollanda'da yapılan bir çalışmada 40 sağlıklı bireye dört hafta verilen probiyotik takviyesinin depresyon, kötü ruh hali ve olumsuz düşünmenin azalmasında etkili olduğu saptanmıştır (Steenbergen ve ark., 2015). İran'da 20-60 yaş arası sağlıklı petro kimya işçilerinde altı hafta boyunca probiyotik takviyesi verildiğinde depresyon puanlarında anlamlı azalma olduğu görülmüştür (Mohammadi ve ark., 2016). Kouchaki ve arkadaşları tarafından 60 MS hastasına probiyotik takviyesi verilerek yapılan çalışmada depresyon skorlarında anlamlı azalma gözlemlenmiştir (Kouchaki ve ark., 2017). Literatür ile benzer şekilde tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesi alan grubun depresyon skorunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Ancak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 26).

Sınırlı çalışmalar, belirli makro besinlere sahip diyetlerin MS sıklığı ile korele olduğunu bildirmiştir. Örneğin, geleneksel İran diyeti (az yağlı süt ürünleri, kepekli tahıllar ve organ eti dâhil etler), lakto vejetaryen diyeti ve vejetaryen diyeti, MS prevalansındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (Bitarafan ve ark., 2014). Ek araştırmalar meyve içeriği yüksek diyetler ve az yağlı süt ürünlerini koruyucu olarak tanımlarken, katı yağ içeriği yüksek diyetler MS riskini arttırdığını göstermiştir (Bagheri ve ark., 2014). Bu çalışmada MS hastalarının diyet öncülleri DRI ile karşılaştırıldığında besin bileşimlerini alımlarında önemli farklılıklar bulunmuştur (Tablo 36). Hastalarda düşük enerji alımı, düşük posa ve bazı mikro besin öğelerinin alımlarında kısıtlılıklar bulunmuştur. Bu durumun MS hastalarında olumsuz ruh hali, iştah problemleri, EDSS skoru ile ilişkili olabilir.

Multipl skleroz hastalarında yapılan önceki çalışmalar, yüksek yağ ve doymuş yağ içeren diyetlerin, hastalık şiddetinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Swank ve Goodwin, 30 yıldan fazla bir süredir düşük yağ içeren bir diyet uygulayan MS'li 150 hastayı izlemiş ve doymuş yağdaki düşük diyetlerin hastalık ilerlemesinde ve ölüm oranlarında bir düşüş ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (Swank ve Goodwin, 2003). Bununla birlikte, yeni bir Cochrane incelemesi gözlemsel tasarımı nedeniyle nedensellik tespit edilemediği sonucuna varmıştır (Farinotti ve ark., 2012). Swank ve Goodwin tarafından yapılan araştırma sırasında yağ alımı, inflamatuvar koşullar ile

bağlantılı bulunmuştur. Sonuç olarak Batı diyeti, yüksek karbonhidrat içeriğinden yüksek yağ içeriğine doğru kaymaya başlamıştır. Mevcut Batı tipi diyeti makro besin ögesi oranı %50 karbonhidrat, % 30 ila %35 yağ ve %15 ila %20 proteinden oluşmaktadır. Batı tipi diyetle yağdan uzaklaşmak sağlığın iyileşmesine neden olmamakla birlikte yüksek karbonhidrat tüketimi metabolik sendrom, obezite ve diyabette bir artışa sebep olmaktadır (Cohen ve ark., 2015). Yağdan düşük ve karbonhidrattan yüksek diyetler, MS'de lipit ve glukoz metabolizmasının bozulmasına neden olabilir (Adibhatla ve Hatcher, 2008; Mathur ve ark., 2014). Batı tipi diyetle karbonhidratlardaki artış özellikle rafine şeker tüketimine bağlı glisemik yükün artmasına neden olmuştur. Glisemik indeks, besinin bir kişinin kandaki glukoz seviyesi üzerindeki etkisini gösterir. Glisemik yük, glisemik indeksi ile çarpılan besindeki karbonhidrat mevcudiyetinin miktarını belirtir ve tüketilen karbonhidrat miktarının ve kalitesinin bir göstergesidir (Foster-Powell ve ark., 2002). İşlenmemiş tahıllar, meyve ve sebze gibi besinler glisemik kontrolü iyileştirmek ve diyabet gelişme riskini azaltmak için önemlidir (Siegel ve ark., 2018). Balto ve arkadaşları, bu tip bir diyet alımının MS hastalarında azalmış kardiyovasküler hastalık semptomları ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Balto ve ark., 2017).

Yağlar, iyi bir enerji kaynağı olmakla birlikte miyelin içeren hücrelerin yapı taşlarıdır ayrıca vitaminlerin emiliminde, doyumluk sinyalinde önemlidir ve birçok hormonun öncüsüdür (Kalish ve ark., 2012). Mevcut diyet önerileri toplam yağdan gelen enerjinin %30 ve yaklaşık 65 g/gün olmasını önermektedir. Bu çalışmada erkeklerde ortalama yağ alımı yüzdesi $41,17 \pm 7,83$ kadınlarda ise $43,41 \pm 6,61$ bulunmuştur ve her iki cinsiyette de önerilenin üstünde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 35).

Demir, çinko ve magnezyum mineral alımları MSS homeostazının sağlanmasında kritik rol oynadıkları için önemlidir. Diyetle bu minerallerin yetersiz alımı serum düzeylerinde düşüklüğe neden olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda MS hastalarının serum demir, magnezyum, lityum ve çinko değerlerinde eksiklikler saptanmıştır (Alizadeh ve ark., 2016; Karimi ve ark., 2017; Popescu ve ark., 2017; Pawlitzki ve ark., 2018). Bu yetersizlikler oksidatif hasarın neden olduğu demiyelinizasyonla da ilişkilendirilmektedir (Sheykhansari ve ark., 2018). Bu çalışmada erkeklerde ve kadınlarda demir, çinko, magnezyum alımlarında eksiklikler görülmüştür.

Merkezi sinir sisteminde çinko nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik plastisitenin değiştirilmesinde rol oynamaktadır. Çinko ortalama tüketim miktarı erkeklerde %8,18 kadınlarda %9,62 oranında eksik olduğu saptanmıştır (Tablo 36). Bu bulgular diğer yapılan çalışmalarda düşük serum çinko düzeyi ile benzer bulunmuştur (Bredholt ve Frederiksen, 2016; Pawlitzki ve ark., 2018).

Magnezyum, beyaz cevher iskemisi ve travmatik aksonal yaralanma modellerinde nöroprotektiftir ve lakkar enfarktüslerine bağlı nöral hasarı olan hastalarda nörolojik sonucu iyileştirmektedir (Heath ve Vink, 1999; Mu ve ark., 2014). Magnezyum ile nöroproteksiyonun kesin mekanizması belirsizdir, ancak MS'te magnezyum alımı ile doku hasarı arasındaki ters ilişki olduğu varsayılmaktadır. Magnezyumun MSS'nin beyaz maddesini etkileyen lezyonlardaki nöroprotektif özelliği, MS'deki magnezyum alımı ile doku hasarı arasındaki olası bir ters ilişkiyi açıklamak için uygun olabilir. Magnezyum 300'den fazla metabolik süreci düzenler ancak aksonal koruma sağlayan kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Koruyucu bir rol oynamayı içerebilecek olanlar arasında enerji metabolizması, membran stabilitesi, protein ve DNA sentezi ve indüklenebilir enzim nitrik oksit sentazının (NOS) inhibisyonu bulunmaktadır. Multipl skleroz lezyonlarında astrositler ve makrofajlarda NOS'nin ortaya çıkması, süperoksit radikallerinin yanı sıra yüksek miktarlarda nitrik oksit (NO) üretilmesine neden olmaktadır. Bu radikaller oligodendrosit hasarı, demiyelinizasyon ve aksonal hasarı destekleyebilir (Rock ve ark., 1995; Smith ve ark., 1999; Vink ve ark., 2001). Nitrik oksit sentazın magnezyum tarafından inhibe edilmesinin nöroprotektif olduğu kabul edilmektedir. Magnezyumun nöral hasarı olan hastalarda nörolojik bulguları iyileştirdiği bildirilmiştir ve yapılan bir çalışmada MS hastalarında magnezyum alımının kontrollere kıyasla %32,3 daha az olduğu bildirilmiştir (Muir ve ark., 2004; Ramsaransing ve ark., 2009). Yayınlanmış bir ölüm sonrası çalışmada, MS hastalarından elde edilen MSS dokusunda magnezyum konsantrasyonlarının kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ve MS hastalarının demiyelinizasyon sonucu oluşan plaklarda magnezyum içeriğinin en fazla azaldığı gözlenmiştir (Yasui ve ark., 1990). Bu çalışmada erkeklerde %27,42 kadınlarda %31,19 oranında magnezyum alımının az olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada folat ve magnezyumdan düşük diyetin MS'teki artmış yorgunluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Bitarafan ve ark., 2014). Bu çalışmada buna bağlı olarak iki grup arasında

anlamlı fark olmamasına rağmen iki grupta da müdahale sonra ağrı eşiğinde azalma gözlemlenmiştir (Tablo 24).

Yapılan bir çalışmada MS hastalarının demir kan seviyeleri de, diyet demir alımında olduğu gibi kontrollerden önemli ölçüde düşük (%27,35) bulunmuştur (Armon-Omer ve ark., 2019). Hafif ve ağır MS hastalarından elde edilen verileri karşılaştırırken, ağır MS grubunda daha düşük serum demir seviyelerinin olduğu görülmüştür. Bu sonuç, MS hastalarının zaman içerisinde kanda demir konsantrasyonlarının azaldığını ileri süren çalışmalar ile ve azalmış demir alımı ile uyumludur (Ramsaransing ve ark., 2009; Herbert ve ark., 2018). Oksidatif stresi uyararak nöronal hasara neden olabileceğinden demir, MS'in patogenezinde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (LeVine ve Chakrabarty, 2004). Pediatrik MS vakalarının kontrollere kıyasla yetersiz demir tükettiği gösterilmiştir (Pakpoor ve ark., 2018). Ayrıca, hem düşük hem de yüksek demir seviyeleri MS'de zararlı olabilir çünkü demir fazlalığı serbest radikalleri ve oksidatif stresi artırabilir. Demir düzeyinin azalması bağışıklık sistemi fonksiyonunu azaltabilir (Van Rensburg ve ark., 2012). Bu çalışmada ortalama erkeklerde %27,22 kadınlarda ise %47,23 oranında eksik demir alımı olduğu saptanmıştır (Tablo 36).

Bazı insan çalışmaları B vitaminlerinin MS insidansı ve ilerlemesindeki koruyucu rolünü desteklemektedir (Nemazannikova ve ark., 2018). Tiamin eksikliğinin, MS fare modelinin nöronlarında kemokin ligand 2 ekspresyonunun artmasına neden olmuştur (Ji ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda MS hastalarının besin alımında riboflavin, niasin, B₆ vitamini ve folik asidin referans değerler ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde az olduğu saptanmıştır (Armon-Omer ve ark., 2019; Ramsaransing ve ark., 2009). Bu çalışmada ortalama B₁ vitamininin kadınlarda %30 erkeklerde %8,33; B₆ vitamininin kadınlarda %7,69; folik asidin kadınlarda %34,48 erkeklerde %15,69 oranında karşılanamadığı saptanmıştır (Tablo 36).

D, B₁₂ ve A vitaminleri dâhil olmak üzere düşük seviyedeki spesifik mikro besin maddelerinin de MS patogenezinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Kocer ve ark., 2009; Salzer ve ark., 2013; Duan ve ark., 2014). Diyetle yüksek kalsiyum ve D vitamini takviyesi, deneysel otoimmün ensefalomyeliti önlediği saptanmıştır (Cantorna ve ark., 1996). Bununla birlikte, bu koruyucu etki düşük içerikli kalsiyum diyeti ile ortadan kalkarken yüksek içerikli kalsiyum diyeti ile artmıştır (Deluca ve Cantorna,

2001). D vitamininin olumlu etkisinin kalsiyum ile artacağı bilinmektedir. Bu çalışmada da kadınların kalsiyum değerinin referans değerlere göre %52,39'unun; erkeklerin ise %67,81'inin karşılandığı saptanmıştır.

Sağlık durumu ile diyet kalitesinin ilişkilendirildiği pek çok çalışma vardır. Bir çalışmada diyet kalitesi ile bazı hastalıklar arasındaki ilişki incelenmiştir ve çalışma sonucunda bireylerde SYİ-2010 puanı arttıkça hipertansiyon, kanser gibi kronik hastalıklara yakalanma riskinin azaldığı belirtilmiştir (Drewnowski ve ark., 2016). Tip 2 diyabetli bireylerde, diyet kalitesi ile depresyon belirtileri arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada, bireylerin SYİ puanları ortalaması 58,8 olarak bulunmuştur (Exebio ve ark., 2011). Bu çalışmada ise %4,35 hastanın kötü diyet kalitesine, %75,08 hastanın geliştirilmesi gereken diyet kalitesine ve %19,57 hastanın iyi diyet kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 37). MS hastalarının sadece beşte birinin iyi diyet kalitesine sahip olması tıbbi beslenme konusunda yetersiz olduklarını ortaya koymaktadır. Ayrıca birinci grubun ortalama SYİ-2010 puanı erkeklerde $70,0 \pm 10,8$ kadınlarda $71,2 \pm 10,4$; ikinci grubun ise erkeklerde $74,8 \pm 7,4$ kadınlarda $70,6 \pm 11,5$ olarak saptanmıştır. Genel olarak grupların puanının düşük olduğu ve cinsiyet olarak aralarında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p \geq 0,05$) (Tablo 38). Sağlıklı yeme indeksi ile visseral yağ yüzdesi arasında negatif yönlü kuvvetli korelasyon saptanmıştır. Hastaların yağ tüketiminin fazla olması nedeniyle SYİ-2010 ile visseral yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya uygun kriterleri taşıyan 18-55 yaş arası 50 MS hastası dâhil edilmiş olup 46 takipli MS hastası ile çalışma sonlandırılmıştır. Birinci gruba tıbbi beslenme tedavisi ikinci gruba tıbbi beslenme tedavisi ile probiyotik takviyesi birlikte verilecek şekilde planlanan çalışmada tıbbi beslenme tedavisi ve probiyotik takviyesinin metabolik (biyokimyasal bulgular), fonksiyonel (uyku durumu, yeme tutumu, yaşam kalitesi, özürlülük durumu ve antropometrik ölçümler) ve psikolojik (depresyon) durum üzerine etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Müdahale sonrası birinci grupta biyokimyasal parametrelerden glukoz ($p=0,048$), sodyum ($p=0,028$), total kolesterol ($p<0,001$), TG ($p=0,013$) ve D vitamini ($p=0,014$) seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
- İkinci grupta müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerden total kolesterol ($p=0,002$), TG ($p=0,005$) ve sodyum ($p=0,040$) seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
- Müdahale sonrası iki grubun biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında ise hemotokrit seviyelerinde ($p=0,027$) anlamlı farklılık gözlemlenmiştir.
- Birinci grupta müdahale sonrası vücut ağırlığında ($p=0,001$), BKİ değerinde ($p<0,001$), bel çevresinde ($p=0,002$), kalça çevresinde ($p=0,004$), TDKK değerinde ($p=0,004$) ve ÜOKÇ değerinde ($p=0,002$) anlamlı bir azalma yağsız kütle bileşiminde ise anlamlı bir artma gözlemlenmiştir ($p=0,017$).
- İkinci grupta tıbbi beslenme tedavisi ile probiyotik takviyesi sonrası bel çevresinde ($p=0,002$), kalça çevresinde ($p=0,015$), TDKK değerinde ($p<0,001$) ve ÜOKÇ değerinde ($p=0,005$) anlamlı bir azalma saptanmıştır.
- Müdahale sonrası birinci grup ile ikinci grup arasında antropometrik ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Grup 1'deki hastaların başlangıçta ve sonda ortanca EDSS skoru 0 puan olup Grup 2'deki hastaların başlangıçta ortanca EDSS skoru 1 puan sonda 0 puan olarak saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi ile probiyotik takviyesini birlikte alan grupta anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p=0,014$). Gruplar arası EDSS skorları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

- Birinci gruptaki hastaların %43,5'inin ikinci gruptaki hastaların %13,0'ünün yetersiz uyku kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir ve iki grup arasında uyku kalitesi açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0,049).
- Grup 1'de müdahale öncesi ortalama PUKİ değeri $5,39 \pm 2,73$ puan, müdahale sonrası $4,39 \pm 2,19$ puan olarak tespit edilmiştir. İkinci grupta ise başlangıçta ortalama toplam $3,09 \pm 1,68$ puan ve sonda $2,65 \pm 1,53$ puan olarak saptanmıştır. Grup 2'de ortalama toplam PUKİ puanı başlangıç puanına göre anlamlı azalma göstermektedir (p=0,005). Gruplar arasında ise başlangıçta (p=0,001) ve sonda (p=0,003) ortalama PUKİ puanı anlamlı farklılık göstermiş ve hastaların uyku kalitesinde artma olmuştur.
- Birinci ve ikinci gruptaki hastaların yüzde %4,3'ünde yeme davranışı bozukluğuna yatkınlık saptanmıştır. Birinci grubun öncesi ve sonrası ortalama toplam YTT-40 puanı farklılık göstermektedir (p=0,001). Grup 1'de başlangıçta ortalama YTT-40 puanı $17,83 \pm 5,37$ iken sonda $15,17 \pm 4,68$ 'dir. İkinci grubun öncesi ve sonrası ortalama toplam YTT-40 puanı da farklılık göstermektedir (p=0,004). Grup 2'de başlangıç ortalama YTT-40 puanı $13,65 \pm 8,66$ iken sonda $11,52 \pm 6,73$ 'tür. Grup 1 ile Grup 2 arasında karşılaştırma yapıldığında müdahale sonrası ortalama YTT-40 puanı farklılık göstermektedir ve ikinci grubun birinci gruba göre yeme tutumu puanının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,038).
- Başlangıçta birinci grupta ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,012). İkinci grupta ise ortalama fiziksel rol güçlüğü puanı (p=0,031), ortalama emosyonel rol güçlüğü puanı (p=0,032), ortalama sosyal işlevsellik puanı (p=0,004) ve ortalama ağrı puanı (p=0,018) cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir.
- Başlangıçta SF-36 alt bileşenleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında birinci grupta emosyonel rol güçlüğünde ikinci grupta fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik ve ağrı anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir.
- Müdahale sonrası birinci grupta fiziksel rol güçlüğünde; ikinci grupta ise enerji/canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ve ağrı bileşenlerinde anlamlı artış saptanmıştır.

- Başlangıçta birinci gruptaki hastaların %43,5'inde hafif derecede depresyon, %8,7'sinde orta derecede depresyon ve %4,3'ünde şiddetli derecede depresyon tespit edilmiştir. İkinci gruptaki hastaların %21,7'sinde hafif derecede depresyon, %4,3'ünde orta derecede depresyon ve %8,7'sinde şiddetli derecede depresyon saptanmıştır. Gruplar arası BDE değerlendirmesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Birinci grubun öncesi ve sonrası ortalama toplam BDE puanı farklılık göstermektedir ($p=0,001$). Grup 1'de başlangıç ortalama BDE puanı $10,87\pm 7,14$ iken sonda ortalama BDE puanı $8,09\pm 6,05$ olarak elde edilmiştir. İkinci grubun öncesi ve sonrası ortalama toplam BDE puanı da farklılık göstermektedir ($p=0,009$). Grup 2'de başlangıç ortalama BDE puanı $9,70\pm 8,77$ iken sonda ortalama BDE puanı $6,52\pm 5,58$ olarak elde edilmiştir. Ortalama BDE puanı gruplara göre ise anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
- Birinci gruba tıbbi beslenme tedavisi uygulanmadan önce glukoz değeri ile PUKİ puanı arasında pozitif doğrusal bir ilişki ($r=0,450$; $p=0,031$), kolesterol ile SF-36 alt kategorisi olan enerji/canlılık puanı arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,418$; $p=0,047$). EDSS skoru ile SF-36 alt kategorisi olan fiziksel fonksiyon puanı arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,643$; $p=0,001$). Yağ yüzdesi ile SF-36 alt kategorisi olan emosyonel rol güçlüğü puanı arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur ($r=-0,450$; $p=0,031$).
- Birinci gruba tıbbi beslenme tedavisi uygulandıktan sonra TG ile BDE puanı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r=0,502$; $p=0,015$).
- Grup 1'de müdahale sonrası TG ile SF-36 ölçeğinin alt kategorileri olan fiziksel fonksiyon ($r=-0,585$; $p=0,003$), fiziksel rol güçlüğü ($r=-0,498$; $p=0,016$), emosyonel rol güçlüğü ($r=-0,563$; $p=0,005$), enerji/canlılık ($r=-0,622$; $p=0,002$), ve sosyal işlevsellik ($r=-0,577$; $p=0,004$) puanları arasında negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir. Beden kütle indeksi ile PUKİ puanı arasında pozitif doğrusal ilişki bulunmuştur ($r=0,429$; $p=0,041$). Genişletilmiş durum ölçeği skoru ile SF-36 alt kategorisi olan fiziksel fonksiyon puanı arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki saptanmıştır ($r=-0,738$; $p=0,000$).
- Grup 2'de müdahale sonrası TG ile SF-36 alt kategorilerinden emosyonel rol güçlüğü puanı ($r=-0,746$; $p=0,000$) ve ruhsal sağlık puanı ($r=-0,492$; $p=0,017$)

arasında kuvvetli negatif ilişki saptanmıştır. Beden kütle indeksi değeri ile YTT-40 puanı ($r=0,424$; $p=0,044$) ve PUKİ puanı arasında ($r=0,617$; $p=0,002$) pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Pittsburg uyku kalite indeksi puanı ile bel çevresi ($r=0,727$; $p=0,000$) ve kalça çevresi değeri ($r=0,665$; $p=0,001$) arasında kuvvetli pozitif doğrusal ilişki saptanmıştır. Kalça çevresi ile YTT-40 puanı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,419$; $p=0,047$).

- İkinci grupta müdahale sonrası BDE ile TDKK değeri ($r=-0,417$; $p=0,048$) arasında negatif yönlü ilişki bulunurken EDSS skoru ($r=0,502$; $p=0,015$) arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur. Üst orta kol çevresi değeri ile YTT-40 puanı ($r=0,433$; $p=0,039$) ve PUKİ puanı ($r=0,465$; $p=0,025$) arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Vücut ağırlığı değeri ile YTT-40 puanı arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,477$; $p=0,021$).
- İkinci grupta müdahale sonrası EDSS ile SF-36 alt kategorilerinden fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,691$; $p=0,000$), fiziksel rol güçlüğü puanı ($r=-0,501$; $p=0,015$), enerji/canlılık puanı ($r=-0,539$; $p=0,008$), ruhsal sağlık puanı ($r=-0,551$; $p=0,006$), sosyal işlevsellik puanı ($r=-0,544$; $p=0,007$) ve ağrı puanı ($r=-0,597$; $p=0,003$) arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki saptanmıştır. Pittsburg uyku kalite indeksi toplam puanı ile vücut ağırlığı ($r=0,649$; $p=0,001$), yağ yüzdesi ($r=0,541$; $p=0,008$) ve visseral yağ yüzdesi ($r=0,708$; $p=0,000$) arasında pozitif yönlü doğrusal kuvvetli ilişki saptanmıştır.
- Grup 2’de tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte probiyotik takviyesi sonrası yağsız kütle değeri ile SF-36 alt kategorilerinden fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,677$; $p=0,000$) ve ağrı puanı ($r=-0,587$; $p=0,003$) arasında kuvvetli negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir. Vücut sıvısı ile SF-36 alt kategorilerinden fiziksel fonksiyon puanı ($r=-0,806$; $p=0,000$), sosyal işlevsellik puanı ($r=-0,445$; $p=0,033$) ve ağrı puanı ($r=-0,609$; $p=0,002$) arasında negatif yönlü kuvvetli ilişki saptanmıştır.
- Birinci gruptaki erkek hastalarda enerjinin ortalama proteinden gelen yüzdesi $14,63\pm 2,45$ iken kadın hastalarda $13,87\pm 3,07$ olarak elde edilmiştir. Enerjinin ortalama yağdan gelen yüzdesi erkeklerde $39,9\pm 4,8$ iken kadın hastalarda $40,3\pm 6,1$ olarak elde edilmiştir. Enerjinin ortalama karbonhidrattan gelen yüzdesi erkeklerde $45,5\pm 7,1$ kadınlarda $45,9\pm 6,1$ olarak tespit edilmiştir. Birinci

grupta ortalama protein, yağ ve karbonhidrat yüzdesi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

- İkinci gruptaki erkek hastalarda enerjinin ortalama proteinden gelen yüzdesi $19,00\pm 3,79$ iken kadın hastalarda $14,00\pm 3,77$ olarak elde edilmiştir. Ortalama protein yüzdesi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,011$). Enerjinin ortalama yağdan gelen yüzdesi erkeklerde $41,17\pm 7,83$ iken kadın hastalarda $43,41\pm 6,61$ olarak elde edilmiştir. Enerjinin ortalama karbonhidrattan gelen yüzdesi erkeklerde $39,83\pm 10,02$ kadınlarda $42,47\pm 8,73$ olarak tespit edilmiştir. Ortalama protein ve karbonhidrat yüzdesi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
- Günlük posa tüketimi ortalama erkeklerde $21,9\pm 6,3$ gr kadınlarda $19,3\pm 5,4$ gr olup kadınların alması gereken referans aralığın altında tükettiği saptanmıştır.
- Kadınların folik asit ve B1 vitaminini referans değerlere göre anlamlı derecede az tükettiği tespit edilmiştir.
- Her iki cinsiyette de sodyum tüketimi referans aralıklarla kıyaslandığında anlamlı derecede fazla potasyum, magnezyum ve kalsiyum ise anlamlı derecede az bulunmuştur.
- Erkeklerin ve kadınların ortalama magnezyum ve demir alımı referans değer ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- Hastaların %4,35'inin yetersiz diyet kalitesine, %76,08'inin geliştirilmesi gereken diyet kalitesine ve %19,57'sinin iyi diyet kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir.
- Birinci grupta ortalama 12 bileşen ve toplam SYİ puanında cinsiyete göre anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).
- İkinci grupta toplam proteinli yiyecek tüketimi erkeklerde $10\pm 0,1$ kadınlarda $6,9\pm 3,3$ tespit edilmiştir ve cinsiyete göre erkeklerde proteinli yiyecek tüketimi anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p=0,001$).
- İkinci grupta deniz ürünleri ve bitkisel protein tüketimi ortalama erkeklerde $4,2\pm 1,9$ kadınlarda $1,3\pm 2,1$ olarak tespit edilmiştir ve kadınlarda erkeklere göre deniz ürünleri ve bitkisel protein tüketimi anlamlı derecede az bulunmuştur ($p=0,007$).

- İkinci grupta ortalama sodyum tüketimi erkeklerde $8,9 \pm 1,3$ kadınlarda $5,5 \pm 3,3$ olarak hesaplanmış olup sodyum tüketimi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,026$).
- Her iki grupta da SYİ-2010 toplam puanı ile EDSS skoru, MS süresi, BKİ, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, ÜOKÇ, TDKK, yağ yüzdesi, yağsız kütle, vücut sıvısı, BMH arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Visseral yağ yüzdesi ile SYİ-2010 toplam puanı arasında birinci grupta ($r=0,495$; $p=0,016$) pozitif yönlü ilişki saptanırken ikinci grupta ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Beslenmenin hastalık üzerindeki etkileri konusunda bilgi eksikliği nedeniyle, şu anda MS tedavisinde, belirli bir diyet yaklaşımı mevcut değildir. Bununla birlikte, MS'li hastaların çoğunluğu tamamlayıcı ve alternatif tedavilere yönelmektedir ve özellikle doktor ve diyetisyen tavsiyesi olmadan diyet alışkanlıklarını değiştirmeye çalışmaktadır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, enerji kısıtlamasının, kişiye özgü beslenme tedavisinin ve probiyotik takviyesinin biyokimyasal bulgular, fonksiyonel bulgular, uyku durumu ve psikolojik durum üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca probiyotik takviyesinin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve ek olarak hastalığın seyrini iyileştirebileceğini ve bu neden ile MS'te olası bir tamamlayıcı tedavi olarak değerlendirilebileceği saptanmıştır. MS hastalarında bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalığındaki rolünü anlamak, diyet alışkanlıkları dâhil olmak üzere doğru bir yaşam tarzı seçimi ile bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirerek hastalıkların tedavisinde etkin temel oluşturabilir.

Bu gereçler ile MS araştırmalarında gelecekteki beklentilerde aşağıdaki noktaları dikkate almalıdır: bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değerlendirmek; polifenollerin ve D vitamini metabolizmasının rolünü netleştirmek; tıbbi beslenme tedavisinin ve takviyelerin hastalık üzerinde etkisini araştırmak; anti-inflamatuar diyet faktörleri ile karşılaştırılan anti-inflamatuar etkilere sahip diyet takviyeleri; tedavi sırasında sağlıklı bir diyeti izlemenin önemi hakkında hastaları bilinçlendirmek.

Sonuç olarak MS hastaları için daha çok kontrollü beslenme müdahalesi çalışmalarına ihtiyaç vardır. Beslenme tedavilerinin tamamlayıcı, ancak tedaviye

alternatif olmayan, bütünsel bir yaklaşımın parçası olduğu ve diyetisyenler tarafından tıbbi kontrol altında yapıldığı vurgulanmalıdır.



KAYNAKLAR

- Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, Lizza F. Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study. *Nutrients* 2017;9(8).
- Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem* 2008;49:241-268.
- Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(1):40-59.
- Ağargün M, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(2):107-115.
- Aihara Y, Minai J, Aoyama A, Shimanouchi S. Depressive symptoms and past lifestyle among Japanese elderly people. *Community Ment Health J* 2011;47(2):186-193.
- Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2015;132(199):62-70.
- Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(11):1885-1895.
- Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016;32(3):315-320.
- Alizadeh A, Mehrpour O, Nikkhah K, Bayat G, Espandani M, Golzari A, Jarahi L, Foroughipour M. Comparison of serum Concentration of Se, Pb, Mg, Cu, Zn, between MS patients and healthy controls. *Electron Physician* 2016;8(8):2759-2764.
- Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71(2):129-135.
- Andersen R, Brot C, Jakobsen J, Mejbom H, Molgaard C, Skovgaard LT, Trolle E, Tetens I, Ovesen L. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(3):270-274.

- 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).
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007;61(6):504-513.
- Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol* 2016;36(2):103-114.
- Ascherio A, Munger KL, Lunemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012;8(11):602-612.
- Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54(7):938-956.
- Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65(10):1652-1653.
- Babikian T, Prins ML, Cai Y, Barkhoudarian G, Hartonian I, Hovda DA, Giza CC. Molecular and physiological responses to juvenile traumatic brain injury: focus on growth and metabolism. *Dev Neurosci* 2010;32(5-6):431-441.
- Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L, Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* 2015;17(6):852.
- Bagheri M, Maghsoudi Z, Fayazi S, Elahi N, Tabesh H, Majdinasab N. Several food items and multiple sclerosis: A case-control study in Ahvaz (Iran). *Iran J Nurs Midwifery Res* 2014;19(6):659-665.
- Bagur MJ, Murcia MA, Jimenez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, Martinez-Tome M. Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2017;8(3):463-472.
- Balto JM, Ensari I, Hubbard EA, Khan N, Barnes JL, Motl RW. Co-occurring Risk Factors in Multiple Sclerosis. *Am J Health Behav* 2017;41(1):76-83.
- Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008;269(2):226-242.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.

- Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, Shah TS, Spencer C, Booth D, Goris A, Oturai A, Saarela J, Fontaine B, Hemmer B, Martin C, Zipp F, D'Alfonso S, Martinelli-Boneschi F, Taylor B, Harbo HF, Kockum I, Hillert J, Olsson T, Ban M, Oksenberg JR, Hintzen R, Barcellos LF, Agliardi C, Alfredsson L, Alizadeh M, Anderson C, Andrews R, Sondergaard HB, Baker A, Band G, S. Baranzini E, Barizzone N, Barrett J, Bellenguez C, Bergamaschi L, Bernardinelli L, Berthele A, Biberacher V, Binder TM, Blackburn H, Bomfim IL, Brambilla P, Broadley S, Brochet B, Brundin L, Buck D, Butzkueven H, Caillier SJ, Camu W, Carpentier W, Cavalla P, Celius EG, Coman I, Comi G, Corrado L, Cosemans L, Cournu-Rebeix I, Cree BA, Cusi D, Damotte V, Defer G, Delgado SR, Deloukas P, di Sapio A, Dilthey AT, Donnelly P, Dubois B, Duddy M, Edkins S, Elovaara I, Esposito F, Evangelou N, Fiddes B, Field J, Franke A, Freeman C, Frohlich IY, Galimberti D, Gieger C, Gourraud PA, Graetz C, Graham A, Grummel V, Guaschino C, Hadjixenofontos A, Hakonarson H, Halfpenny C, Hall G, Hall P, Hamsten A, Harley J, Harrower T, Hawkins C, Hellenthal G, Hillier C, McCauley JL. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2013;45(11):1353-1360.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14(3):263-273.
- Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, Kumpfel T, Hohlfeld R, Krishnamoorthy G, Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(40):10719-10724.
- Berg-Hansen P, Moen SM, Sandvik L, Harbo HF, Bakken IJ, Stoltenberg C, Celius EG. Prevalence of multiple sclerosis among immigrants in Norway. *Mult Scler* 2015;21(6):695-702.
- Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon.2. Baskı, Ankara,Güneş Tıp Kitabevleri.2016.
- Beydoun MA, Fanelli Kuczmarski MT, Beydoun HA., Shroff MR, Mason MA, Evans MK, Zonderman AB. The sex-specific role of plasma folate in mediating the association of dietary quality with depressive symptoms. *J Nutr* 2010;140(2):338-347.
- Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, Steurer-Stey C, Frei A, Frei P, Scharl M, Loessner MJ, Vavricka SR, Fried M, Schreiber S, Schuppler M,Rogler G. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One* 2013;8(3):e59260.
- Bitarafan S, Harirchian MH, Nafissi S, Sahraian MA, Togha M, Siassi F, Saedisomeolia A, Alipour E, Mohammadpour N, Chamary M, Honarvar NM,Saboor-Yaraghi

- AA. Dietary intake of nutrients and its correlation with fatigue in multiple sclerosis patients. *Iran J Neurol* 2014;13(1):28-32.
- Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017;372:331-341.
- Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2008;23(2):152-160.
- Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol* 2008;585(2-3):325-337.
- Braley TJ, Boudreau EA. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(5):50.
- Braley TJ, Segal BM, Chervin, RD. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79(9):929-936.
- Brass SD, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014;10(9):1025-1031.
- Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998;56(11):317-333.
- Bredholt M, Frederiksen JL. Zinc in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASN Neuro* 2016;8(3).
- Brodin P, Jovic V, Gao T, Bhattacharya S, Angel CJ, Furman D, Shen-Orr S, Dekker CL, Swan GE, Butte AJ, Maecker HT, Davis MM. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 2015;160(1-2):37-47.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83(11):1022-1024.
- Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017;389(10076):1336-1346.
- Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard Et, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry* 2015;77(7):607-615.
- Burgaz A, Akesson A, Oster A, Michaelsson K, Wolk A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5):1399-1404.

- Buyse DJ, Reynolds CF, 3rd Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.
- Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2004;70(10):1935-1944.
- Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, De Vincentiis M, Paolucci S. Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand* 2002;105(1):40-43.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1505s-1519s.
- Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(15):7861-7864.
- Carta M, Moro M, Loreface L, Picardi A, Trincas G, Fenu G, Cocco E, Floris F, Bessonov D, Akiskal H. Multiple sclerosis and bipolar disorders: the burden of comorbidity and its consequences on quality of life. *Journal of affective disorders* 2014;167:192-197.
- Castillo-Alvarez F, Perez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. The influence of interferon beta-1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis. *Neurologia* 2018.
- Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, Kanner R, Bencosme Y, Lee YK, Hauser SL, Crabtree-Hartman E, Sand IK, Gacias M, Zhu Y, Casaccia P, Cree BAC, Knight R, Mazmanian SK, Baranzini SE. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(40):10713-10718.
- Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011;50(1):1-17.
- Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125(Pt 2):327-337.
- Chassaing B, Gewirtz AT. Gut microbiota, low-grade inflammation, and metabolic syndrome. *Toxicol Pathol* 2014;42(1):49-53.
- Chatzi L, Melaki V, Sarri K, Apostolaki I, Roumeliotaki T, Georgiou V, Vassilaki M, Koutis A, Bitsios P, Kogevinas M. Dietary patterns during pregnancy and the risk of postpartum depression: the mother-child 'Rhea' cohort in Crete, Greece. *Public Health Nutr* 2011;14(9):1663-1670.

- Chen JJ, Carletti F, Young V, McKean D, Quaghebeur G. MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Clin Radiol* 2016;71(9):815-827.
- Cheng G, Zhang X, Gao D, Jiang X, Dong W. Resveratrol inhibits MMP-9 expression by up-regulating PPAR α expression in an oxygen glucose deprivation-exposed neuron model. *Neuroscience letters* 2009;451(2):105-108.
- Christianson MS, Mensah VA, Shen, W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas* 2015;80(2):133-139.
- Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*(1) 2008;Cd006264.
- Cifu DX. *Braddom's physical medicine and rehabilitation: Elsevier Health Sciences*;2015.
- Cohen E, Cragg M, deFonseka J, Hite A, Rosenberg M, Zhou B. Statistical review of US macronutrient consumption data, 1965-2011: Americans have been following dietary guidelines, coincident with the rise in obesity. *Nutrition* 2015;31(5):727-732.
- Cohen JA, Rae-Grant A. Diagnosing multiple sclerosis *Handbook of Multiple Sclerosis* 2012;(pp.15-27): Springer
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502-1517.
- Confavreux C, Compston A, McDonald I. *McAlpine's multiple sclerosis*. Philadelphia, PA: Elsevier. Courtenay, M.(2007). An exploration of the practices of nurse prescribers who care for people with diabetes: A case study. *Journal of Nursing and Healthcare of Chronic Illness* 2006;1(4):311-320.
- Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Compston A, Noseworthy J, Miller D, Wekerle H, Smith K. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone 2005.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(20):1430-1438.
- Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004;23(1-2):1-12.
- Cordeau D, Courtois F. Sexual disorders in women with MS: assessment and management. *Ann Phys Rehabil Med* 2014;57(5):337-347.
- Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, Carter JL, Wingerchuk DM. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(3):258-263.

- Costa DJ, Marteau P, Amouyal M, Poulsen LK, Hamelmann E, Cazaubiel M, Housez B, Leuillet S, Stavnsbjerg M, Molimard P, Courau S, Bousquet J. Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). *Eur J Clin Nutr* 2014;68(5):602-607.
- Cryan JF, Dinan, TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(10):701-712.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* 2012;13(10):701.
- Danikowski KM, Jayaraman S, Prabhakar BS. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):117.
- Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book: Elsevier Health Sciences* 2015.
- Das S, Das DK. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007;6(3):168-173.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-563.
- Davis CR, Bryan J, Hodgson JM, Woodman R, Murphy KJ. A Mediterranean Diet Reduces F2-Isoprostanes and Triglycerides among Older Australian Men and Women after 6 Months. *J Nutr* 2017;147(7):1348-1355.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 2007;13(8):962-967.
- Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:207-216.
- Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *Faseb j* 2001;15(14):2579-2585.
- Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, Alptekin K. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006; 6:247.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545-558.

- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008;43(2):164-174.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010;170(4):1179-1188.
- Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2006;86(2):465-514.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20(5):649-688.
- Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Savage CL, Schweinfurth LA, Goga J, Khushalani S, Yolken RH. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *The primary care companion for CNS disorders* 2014;16(1).
- Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res* 2008;28(1):1-5.
- Dixon LB. Updating the healthy eating index to reflect current dietary guidance. *J Am Diet Assoc* 2008;108(11):1837-1842.
- Dobson RGG. *Multiple Sclerosis: Visual Guide for Clinicians*. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanler G, Ünal S: Güneş Tıp Kitabevleri (2013).
- Dorca-Arevalo J, Soler-Jover A, Gibert M, Popoff MR, Martin-Satue M, Blasi J. Binding of epsilon-toxin from *Clostridium perfringens* in the nervous system. *Vet Microbiol* 2008;131(1-2):14-25.
- Dos Santos PQ, Guedes JC, de Jesus RP, Santos RRD, Fiaconne RL. Effects of using symbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: Study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin Nutr ESPEN* 2017;18:9-15.
- Drewnowski A, Aggarwal A, Cook A, Stewart O, Moudon AV. Geographic disparities in Healthy Eating Index scores (HEI-2005 and 2010) by residential property values: Findings from Seattle Obesity Study (SOS). *Prev Med* 2016;83:46-55.
- Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, Bi S. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014;570:108-113.

- Eliañ M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(10):906-911.
- Elloso MM, Phiel K, Henderson RA, Harris HA, Adelman SJ. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis using estrogen receptor-selective ligands. *J Endocrinol* 2005;185(2):243-252.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2005;(3):263-276.
- Eraksoy M, Bulut S, Alp R. Multipl Skleroz. İçinde: Nöroloji Temel Kitabı, Ed: Emre M, Birinci Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; s.1112-36.
- Erçim RE, Pekcan G. Genç Yetişkinlerin Beslenme Durumunun Sağlıklı Yeme İndeksi-2005 İle Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2014;42(2):91-98.
- Erol N, Savasır I. Yeme tutum testi: Anoreksiya nervosa belirtileri indeksi Eating attitude test: Index for anorexia nervosa. *Türk Psikoloji Dergisi* 1989;23:132-136.
- Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb, D.J. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5):1286-1292.
- Esquifino AI, Cano P, Jimenez-Ortega V, Fernandez-Mateos MP, Cardinali DP. Immune response after experimental allergic encephalomyelitis in rats subjected to calorie restriction. *J Neuroinflammation* (2007); 4:6.
- Esquifino AI, Cano P, Jimenez V, Cutrera RA, Cardinali DP. Experimental allergic encephalomyelitis in male Lewis rats subjected to calorie restriction. *J Physiol Biochem* 2004;60(4):245-252.
- Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, Fiol M, Gomez-Gracia E, Lopez-Sabater MC, Vinyoles E, Aros F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Saez G, Ros E. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):1-11.
- Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, Koch M, Makhani N, Morrow S, Fisk J, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2013;40(3):195-210.
- Exebio JC, Zarini GG, Exebio C, Huffman FG. Healthy Eating Index scores associated with symptoms of depression in Cuban-Americans with and without type 2 diabetes: a cross sectional study. *Nutr J* 2011;10:135.

- Ezendam J, van Loveren H. Lactobacillus casei Shirota administered during lactation increases the duration of autoimmunity in rats and enhances lung inflammation in mice. *Br J Nutr* 2008;99(1):83-90.
- Fagnani C, Neale MC, Nistico L, Stazi MA, Ricigliano VA, Buscarinu MC, Salvetti M, Ristori, G. Twin studies in multiple sclerosis: A meta-estimation of heritability and environmentality. *Mult Scler* 2015;21(11):1404-1413.
- Fallingborg J. Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull* 1999;46(3):183-196.
- Farinotti M, Vacchi L, Simi S, Di Pietrantonj C, Brait L, Filippini G. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd004192.
- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 2007;101(3):577-599.
- Feinstein A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*: Cambridge University Press 2007.
- Feinstein A, Magalhaes S, Richard J-F, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews Neurology* 2014;10(9):507.
- Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, Armanini F, Truong DT, Manara S, Zolfo M, Beghini F, Bertorelli R, De Sanctis V, Bariletti I, Canto R, Clementi R, Cologna M, Crifo T, Cusumano G, Gottardi S, Innamorati C, Mase C, Postai D, Savoi D, Duranti S, Lugli GA, Mancabelli L, Turrone F, Ferrario C, Milani C, Mangifesta M, Anzalone R, Viappiani A, Yassour M, Vlamakis H, Xavier R, Collado CM, Koren O, Tateo S, Soffiati M, Pedrotti A, Ventura M, Huttenhower C, Bork P, Segata N. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe* 2018;24(1):133-145.e135.
- Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(5):4745-4767.
- Files DK, Jausurawong T, Katrajian R, Danoff R. Multiple sclerosis. *Prim Care* 2015;42(2):159-175.
- Fischer MT, Sharma R, Lim JL, Haider L, Frischer JM, Drexhage J, Mahad D, Bradl M, van Horsen J, Lassmann H. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain* 2012;135(Pt 3): 886-899.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21(1):9-14.

- Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 2004;10(2):165-169.
- Fleming J, Isaak A, Lee J, Luzzio C, Carrithers M, Cook T, Field A, Boland J, Fabry Z. Probiotic helminth administration in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17(6):743-754.
- Foley RA, Jablonski N, Ulijaszek SJ, Mascie-Taylor C. *Anthropometry*. Cambridge University Press: Cambridge 2009.
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):5-56.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013;36(5):305-312.
- Fragoso YD, Stoney PN, McCaffery PJ. The evidence for a beneficial role of vitamin A in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2014;28(4):291-299.
- Friedman M. Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(1):116-134.
- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132(Pt 5):1175-1189.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942-955.
- Garner DJ, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2003;27(4):456-464.
- Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979;9(2):273-279.
- Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol*, 27(5), 845-852.
- Ghaffarilaleh, G., Ghaffarilaleh, V., Sanamno, Z., & Kamalifard, M. (2019). Yoga positively affected depression and blood pressure in women with premenstrual syndrome in a randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2019;34:87-92.
- Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, Dandona P. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of

- Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes Care* 2009;32(12):2281-2287.
- Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol* 2004;251(3):261-268.
- Giorgio A, De Stefano N. Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018;36(1):27-34.
- Gismondo MR, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12(4):287-292.
- Gomes AC, de Sousa RG, Botelho PB, Gomes TL, Prada PO, Mota JF. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(1):30-38.
- Greer JM, McCombe PA. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J Neuroimmunol* 2011;234(1-2):7-18.
- Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Frontiers in physiology* 2011;2:94.
- Grossman MI. Neural and hormonal regulation of gastrointestinal function: an overview. *Annual review of physiology* 1979;41(1):27-27.
- Group IRS, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L, Gigli GL, Fratticci L, Merlino G. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008;31(7):944-952.
- Grytten, N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand* 2015;132(199):29-36.
- Guenther PM, Casavale KO, Reedy J, Kirkpatrick SI, Hiza HA, Kuczynski KJ, Kahle LL, Krebs-Smith SM. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010. *J Acad Nutr Diet* 2013;113(4):569-580.
- Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM. Development of the Healthy Eating Index-2005. *J Am Diet Assoc* 2008;108(11):1896-1901. (a)
- Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM, Reeve BB. Evaluation of the Healthy Eating Index-2005. *J Am Diet Assoc* 2008;108(11):1854-1864. (b)
- Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian journal of medical microbiology* 2009;27(3):202.

- Haahr S, Koch-Henriksen N, Moller-Larsen A, Eriksen LS, Andersen HM. Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection: a historical prospective study. *Mult Scler* 1995;1(2):73-77.
- Heath DL, Vink R. Optimization of magnesium therapy after severe diffuse axonal brain injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(3):1311-1316.
- Hedstrom AK, Akerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70(5):733-741.
- Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(9):696-701.
- Hedstrom AK, Bomfim IL, Barcellos LF, Briggs F, Schaefer C, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L. Interaction between passive smoking and two HLA genes with regard to multiple sclerosis risk. *Int J Epidemiol* 2014;43(6):1791-1798.
- Hedstrom 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.
- Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(8):1021-1026.
- Herbert E, Engel-Hills P, Hattingh C, Fouche JP, Kidd M, Lochner C, Kotze MJ, van Rensburg SJ. Fractional anisotropy of white matter, disability and blood iron parameters in multiple sclerosis. *Metab Brain Dis* 2018;33(2):545-557.
- Hiremath G, Cettomai D, Baynes M, Ratchford J, Newsome S, Harrison D, Kerr D, Greenberg B, Calabresi PA. Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2009;15(6):735-740.
- Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma. *Psikoloji Dergisi* 1989;22:118-126.
- Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V28-33.
- Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2016;34(4):919-939.
- Hu Y, Tao L, Lyu B. [A meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2015;54(5):445-451.

- Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis* 2015;15(10):1211-1219.
- Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):860-868.
- Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell, GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosom Med* 2011;73(6):483-490.
- Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry* 2010;167(3):305-311.
- Jacobs DR, Jr, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):508s-513s.
- Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;311(1-2):78-85.
- Jakobsen J, Saxholt E. Vitamin D metabolites in bovine milk and butter. *Journal of Food Composition and Analysis* 2009;22(5):472-478.
- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002;205(1):51-58.
- Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, Patel B, Mazzola MA, Liu S, Glanz BL, Cook S, Tankou S, Stuart F, Melo K, Nejad P, Smith K, Topcuolu BD, Holden J, Kivisakk P, Chitnis T, De Jager PL, Quintana FJ, Gerber GK, Bry L, Weiner HL. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016;7:12015.
- Jeffery DR. Early intervention with immunomodulatory agents in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2002;197(1-2):1-8.
- Ji Z, Fan Z, Zhang Y, Yu R, Yang H, Zhou C, Luo J, Ke ZJ. Thiamine deficiency promotes T cell infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis: the involvement of CCL2. *J Immunol* 2014;193(5):2157-2167.
- Joshi D, Roy S, Banerjee S. Prebiotics: a functional food in health and disease *Natural Products & Drug Discovery* 2018;(pp. 507–523).
- Kalish BT, Fallon EM, Puder M. A tutorial on fatty acid biology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(4):380-388.

- Kaminska M, Kimoff R., Benedetti A, Robinson A, Bar-Or A, Lapierre Y, Schwartzman K, Trojan DA. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(8):1159-1169.
- Kankaya H, Doğru BV, Yıldırım Y, Fadiloğlu Ç. Multipl Skleroz’lu Hastaların Günlük Yaşam Aktivite Düzeyleri İle Bakım Verenlerin Gösterdiği Tepkiler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016;5(1):33-49.
- Karimi A, Bahrampour K, Momeni Moghaddam MA, Asadikaram G, Ebrahimi G, Torkzadeh-Mahani M, Esmaili Tarzi M, Nematollahi MH. Evaluation of lithium serum level in multiple sclerosis patients: A neuroprotective element. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:244-248.
- Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri EM. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN nutrition*, 2013.
- Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002;53:285-302.
- Kelly JR, Allen AP, Temko A, Hutch W, Kennedy PJ, Farid N, Murphy E, Boylan G, Bienenstock J, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav Immun* 2017;61:50-59.
- Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Beland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013;13:128.
- Kirby TO, Ochoa-Reparaz J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Med Sci (Basel)* 2018;6(3).
- Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan ., Yosef N, Linker RA, Muller DN, Hafler DA. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013;496(7446):518-522.
- Kocer B, Engur S, Ak F, Yilmaz M. Serum vitamin B12, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2009;16(3):399-403.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9(5):520-532.
- Koçyigit H, Aydemir Ö, Fisek G, Ölmez N, Memis A. Kısa Form-36 (KF-36)'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.

- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE.. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4578-4585.
- Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, Bahmani F, Daneshvar Kakhaki R, Akbari E, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Asemi, Z. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2017;36(5):1245-1249.
- Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun* 2005;19(5):453-460.
- Krokki O, Bloigu R, Reunanen M, Remes AM. Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. *Mult Scler* 2011;17(2):133-138.
- Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler* 2006;12(4):367-368.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurologyn* 1983;33(11):1444-1452.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE, Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III. Migration and the risk of MS. *Neurology* 1985;35(5):672-678.
- Kutluay M. Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar için Standart Yemek Tarifeleri (Vol. 4. Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. 2003.
- Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases *Handbook of clinical neurology* (Vol. 122, pp. 15-58): Elsevier 2014.
- Laffont S, Garnier L, Lelu K, Guery JC. Estrogen-mediated protection of experimental autoimmune encephalomyelitis: Lessons from the dissection of estrogen receptor-signaling in vivo. *Biomed J* 2015;38(3):194-205.
- Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. *Exp Neurol* 2014;262 Pt A:2-7.
- Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbon KA, Motl RW. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(9):1800-1828.e1803.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang, T. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates

- identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17(1):39-57.
- Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, Volpe JJ, Vartanian, T. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(14):8514-8519.
- Leong EM, Semple SJ, Angley M, Siebert W, Petkov J, McKinnon RA. Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: what is being used in South Australia and why? *Complement Ther Med* 2009;17(4):216-223.
- Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14(12):1338-1343.
- LeVine SM, Chakrabarty A. The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:252-266.
- Li Y, Munger KL, Batool-Anwar S, De Vito K, Ascherio A, Gao X. Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology* 2012;78(19):1500-1506.
- Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005;64(3):533-538.
- Loleit V, Biberacher V, Hemmer B. Current and future therapies targeting the immune system in multiple sclerosis. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;15(3):276-296.
- Lombardi G, Celso M, Bartelli M, Cilotti A, Del Popolo G. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J Sex Med* 2011;8(4):1138-1146.
- Iriarte J, Subirá ML, de Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis Journal* 2000;6(2):124-130.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278-286.
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6):707-717.

- Lycke J. Trials of antivirals in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2017;136 Suppl 201:45-48.
- Madjd A, Taylor MA, Mousavi N, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103(2):323-329.
- Mai E, Buysse DJ. Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. *Sleep Med Clin* 2008;3(2):167-174.
- Malani PN. Harrison's principles of internal medicine. *JAMA* 2012;308(17):1813-1814.
- Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81(1 Suppl):230s-242s.
- Manzhali E, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T, Stremmel W. Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: A pilot trial. *J Dig Dis* 2017;18(12):698-703.
- Margioris AN. Fatty acids and postprandial inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(2):129-137.
- Markowitz CE. Multiple sclerosis update. *Am J Manag Care* 2013;19(16 Suppl):s294-300.
- Martinez-Caceres EM, Barrau MA, Brieva L, Espejo C, Barbera N, Montalban X. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. *Clin Exp Immunol* 2002;127(1):165-171.
- Mastronardi FG, Min W, Wang H, Winer S, Dosch M, Boggs JM, Moscarello MA. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and nonimmune demyelination by IFN- β plus vitamin B12: treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *The Journal of Immunology* 2004;172(10):6418-6426.
- Mathur D, Lopez-Rodas G, Casanova B, Marti MB. Perturbed glucose metabolism: insights into multiple sclerosis pathogenesis. *Front Neurol* 2014;5:250.
- Matthews B. Symptoms and signs of multiple sclerosis. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone 1998;145-190.
- Mattila PH, Piironen VI, Uusi-Rauva EJ, Koivistoinen PE. Vitamin D contents in edible mushrooms. *J Agric Food Chem* 1994;42(11):2449-2453.

- Mattila PH, Piironen VI, Uusi-Rauva EJ, Koivistoinen PE. Contents of cholecalciferol, ergocalciferol, and their 25-hydroxylated metabolites in milk products and raw meat and liver as determined by HPLC. *J Agric Food Chem* 1995;43(9):2394-2399.
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience* 2011;12(8):453.
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *Journal of Neuroscience* 2014;34(46):15490-15496.
- McCusker RH, Kelley KW. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol* 2013; 216(Pt 1):84-98.
- McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, *Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition*, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr* 2011;2(3):293-294.
- Mehta LR, Dworkin RH, Schwid, SR. Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5(2):82-92.
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005;4(6):341-348.
- Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6(10):903-912.
- Min YD, Choi CH, Bark H, Son HY, Park HH, Lee S, Park JW, Park EK, Shin HI, Kim SH. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm Res* 2007;56(5):210-215.
- Mirza A, Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2017;183:213-224.
- Mitro N, Mak PA, Vargas L, Godio C, Hampton E, Molteni V, Kreuzsch A, Saez E. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature* 2007;445(7124):219-223.
- Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Tomita A, Sato W, Kim SW, Morita H, Hattori M, Yamamura T. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One* 2015;10(9):e0137429.
- Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, Adab Z, Djalali M, Tehrani-Doost M, Hosseini M, Eghtesadi S. The effects of

- probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci* 2016;19(9):387-395.
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54(5):531-533.
- Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, Pedemonte E, Furlan R, Minghelli S, Giunti D, Pfeffer U, Marchese M, Noonan D. α -Lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2004;148(1-2):146-153.
- Mowry EM, Glenn JD. The Dynamics of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis in Relation to Disease. *Neurol Clin* 2018;36(1):185-196.
- Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9407):439-445.
- Munger KL. Childhood obesity is a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(13):1800.
- Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009;73(19):1543-1550.
- Munger KL, Zhang S, O'reilly E, Hernan M, Olek M, Willett W, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(1):60-65.
- Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, Mishima N. Dietary intake of folate, other B vitamins, and ω -3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition* 2008;24(2):140-147.
- Naidu KSB, Adam JK, Govender P. The use of probiotics and safety concerns: A review 2012.
- Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. *Am J Clin Nutr* 2014;100(1):189-198.
- Nelissen K, Mulder M, Smets I, Timmermans S, Smeets K, Ameloot M, Hendriks JJ. Liver X receptors regulate cholesterol homeostasis in oligodendrocytes. *J Neurosci Res* 2012;90(1):60-71.
- Nemazannikova N, Mikkelsen K, Stojanovska L, Blatch GL, Apostolopoulos V. Is there a Link between Vitamin B and Multiple Sclerosis? *Med Chem* 2018;14(2):170-180.

- Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2017;37(3):332-340.
- Nociti V, Losavio FA, Gnoni V, Losurdo A, Testani E, Vollono C, Frisullo , Brunetti V, Mirabella M, Della Marca G. Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *J Neurol Sci* 2017;372:387-392.
- Nortvedt MW, Riise T, Maeland JG. Multiple sclerosis and lifestyle factors: the Hordaland Health Study. *Neurol Sci* 2005;26(5):334-339.
- Novelli ELB, Santos PP, Assalin HB, Souza G, Rocha K, Ebaid GX, Seiva FRF, Mani F, Fernandes AA. N-acetylcysteine in high-sucrose diet-induced obesity: energy expenditure and metabolic shifting for cardiac health. *Pharmacol Res* 2009;59(1):74-79.
- Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The role of gender and organ specific autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11(6-7):A377-385.
- Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122(4):1180-1188.
- O'Connor P. Multiple sclerosis: The facts you need: Key Porter 2002.
- Ochoa-Reparaz J, Magori K, Kasper LH. The chicken or the egg dilemma: intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Ann Transl Med* 2017;5(6):145.
- Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions - A review. *Int J Med Microbiol*, 300(1), 57-62.
- Okada Y, Tsuzuki Y, Ueda T, Hozumi H, Sato S, Hokari R, Kurihara C, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 4:29-32.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72(9):800-805.
- Ollivier CP. De la moelle épinière et de ses maladies 1824.
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet* 2017;389(10076):1357-1366.
- Özakbaş S. Multipl Sklerozda Semptomatik Tedavi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi* 2011;48.

- Pakpoor J, Seminatore B, Graves JS, Schreiner T, Waldman AT, Lotze TE, Belman A, Greenberg BM, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Tillema JM, McDonald JC, Hart J, Ness JM, Harris Y, Rubin J, Candee M, Krupp L, Gorman M, Benson L, Rodriguez M, Chitnis T, Mar S, Kahn I, Rose J, Carmichael SL, Roalstad S, Waltz M, Casper TC, Waubant E. Dietary factors and pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *Mult Scler* 2018;24(8):1067-1076.
- Papandreou C, Schiza SE, Bouloukaki I, Hatzis CM, Kafatos AG, Siafakas NM, Tzanakis NE. Effect of Mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial. *Eur Respir J* 2012;39(6):1398-1404.
- Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2017;29(5):463-472.
- Pawlitzki M, Uebelhor J, Sweeney-Reed CM, Stephanik H, Hoffmann J, Lux A, & Reinhold D. Lower Serum Zinc Levels in Patients with Multiple Sclerosis Compared to Healthy Controls. *Nutrients* 2018;10(8).
- Payne A. Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Hum Nutr Diet* 2001;14(5):349-357.
- Pearce JM. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2005;54(1):49-53.
- Pearl RL, Wadden TA, Tronieri JS, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Leonard SM, Carvajal R, Bakizada ZM, Pinkasavage E, Gruber KA, Walsh OA, Alfaris N. Short- and Long-Term Changes in Health-Related Quality of Life with Weight Loss: Results from a Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26(6):985-991.
- Pekcan, G. Beslenme Durumunun Saptanması, Alphan, M E. Editör, Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, 1. Baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınları 2013;85-134.
- Penberthy WT. Nicotinic acid-mediated activation of both membrane and nuclear receptors towards therapeutic glucocorticoid mimetics for treating multiple sclerosis. *PPAR research*, 2009.
- Penberthy WT, Tsunoda I. The importance of NAD in multiple sclerosis. *Current pharmaceutical design* 2009;15(1):64-99.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015-3021.
- Perez E, Bourguet W, Gronemeyer H, de Lera AR. Modulation of RXR function through ligand design. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(1):57-69.

- Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017;5(1):48.
- Piccio L, Stark JL, Cross AH. Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Leukoc Biol* 2008;84(4):940-948.
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2017;14:35-45.
- Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Martin FP, Cominetti O, Welsh C, Rieder A, Traynor J, Gregory C, De Palma G, Pigrau M, Ford AC, Macri J, Berger B, Bergonzelli G, Surette MG, Collins SM, Moayyedi P, Bercik P. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017;153(2):448-459.e448.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-846.
- Popescu BF, Frischer JM, Webb SM, Tham M, Adiele RC, Robinson CA, Fitz-Gibbon PD, Weigand SD, Metz I, Nehzati S, George GN, Pickering IJ, Bruck W, Hametner S, Lassmann H, Parisi JE, Yong G, Lucchinetti CF. Pathogenic implications of distinct patterns of iron and zinc in chronic MS lesions. *Acta Neuropathol* 2017;134(1):45-64.
- Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 2012;7:185-217.
- Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.
- Pottgen J, Rose A, van de Vis W, Engelbrecht J, Pirard M, Lau S, Heesen C, Kopke S. Sexual dysfunctions in MS in relation to neuropsychiatric aspects and its psychological treatment: A scoping review. *PLoS One* 2018;13(2):e0193381.
- Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, Hoffman B, Morgan BP. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(5):646-657.

- Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N, Leonard L, Tona F, Pantano P, Pozzilli C. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;304(1-2):55-60.
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-143.
- Rakıcıoğlu N, Acar T, Ayaz A, Pekcan G. *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu-ölçü ve miktarlar*. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık 2009.
- Ramagopalan S V, Lee JD, Yee IM, Guimond C, Traboulsee AL, Ebers GC, Sadovnick AD. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol* 2013;260(7):1778-1781.
- Ramsaransing GS, Mellema SA, & De Keyser J. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study. *Nutr J* 2009;8:36.
- Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007;55(3):207-216.
- Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, Mirmiran P, Javadi M, Yousefinejad A. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(1):175-182.
- Reedy J, Krebs-Smith SM. A comparison of food-based recommendations and nutrient values of three food guides: USDA's MyPyramid, NHLBI's Dietary Approaches to Stop Hypertension Eating Plan, and Harvard's Healthy Eating Pyramid. *J Am Diet Assoc* 2008;108(3):522-528.
- Riccio P. The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complement Ther Med* 2011;19(4):228-237.
- Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro* 2015;7(1).
- Riccio P, Rossano R. Diet, gut microbiota, and vitamins D+ A in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2018;15(1):75-91.
- Riccio P, Rossano R, Liuzzi GM. May diet and dietary supplements improve the wellness of multiple sclerosis patients? A molecular approach. *Autoimmune Dis* 2011;2010:249842.
- Rietjens SJ, Bast, A, Haenen GR. New insights into controversies on the antioxidant potential of the olive oil antioxidant hydroxytyrosol. *J Agric Food Chem* 2007;55(18):7609-7614.
- Rock E, Astier C, Lab C, Malpuech C, Nowacki W, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. Magnesium deficiency in rats induces a rise in plasma nitric oxide. *Magnes Res* 1995;8(3):237-242.

- Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26050.
- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohm A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997;48(6):1566-1571.
- Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Neshewat GM, Fowler CE, Burant CF, Herman WH. The impact of weight loss on health-related quality-of-life: implications for cost-effectiveness analyses. *Qual Life Res* 2014;23(4):1371-1376.
- Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. *Neurology* 2000;54(5):1064-1068.
- Rothhammer V, Quintana FJ. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol* 2016;43:46-53.
- Rowland LP, Pedley TA. *Merritt's neurology* (Vol. 11): Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2005.
- Ruprecht K, Tumani H. [Cerebrospinal fluid diagnostics in multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 2016;87(12):1282-1287.
- Salehpoor G, Rezaei S, Hosseininezhad M. Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: A bicenter study from north of Iran. *Iranian journal of nursing and midwifery research* 2014;19(6):593.
- Salinthon S, Schillace RV, Marracci GH, Bourdette DN, Carr DW. Lipoic acid stimulates cAMP production via the EP2 and EP4 prostanoid receptors and inhibits IFN gamma synthesis and cellular cytotoxicity in NK cells. *J Neuroimmunol* 2008;199(1-2):46-55. (a)
- Salinthon S, Yadav V, Bourdette DN, Carr DW. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 2008;8(2):132-142. (b)
- Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. Vitamin A and systemic inflammation as protective factors in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(8):1046-1051.

- Samieri C, Jutand MA, Feart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P. Dietary patterns derived by hybrid clustering method in older people: association with cognition, mood, and self-rated health. *J Am Diet Assoc* 2008;108(9):1461-1471.
- Sanchez-Villegas A, Henríquez P, Figueiras A, Ortuño F, Lahortiga F, Martínez-González MA. Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *Eur J Nutr* 2007;46(6):337-346.
- Sanchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor VH, Dore J, Tremblay A. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients* 2017;9(3).
- Saxelin M, Lassig A, Karjalainen H, Tynkkynen S, Surakka A, Vapaatalo H, Jarvenpaa S, Korpela R, Mutanen M, Hatakka K. Persistence of probiotic strains in the gastrointestinal tract when administered as capsules, yoghurt, or cheese. *Int J Food Microbiol* 2010;144(2):293-300.
- Schmidt B, Mulder IE, Musk, CC, Aminov RI, Lewis M, Stokes CR, Bailey M, Prosser JI, Gill BP, Pluske JR, Kelly D. Establishment of normal gut microbiota is compromised under excessive hygiene conditions. *PLoS One*, 2011;6(12):e28284.
- Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008;47(2):147-155.
- Schaeffer J, Cossetti C, Mallucci G, Pluchino S. Multiple Sclerosis. In *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders* 2014;1:497–520
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):361s-364s.
- Schwarz S, Knorr C, Geiger H, Flachenecker P. Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(8):1113-1119.
- Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 2005;11(1):24-32.
- Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes* 2017;8(6):607-615.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Bluhm M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359(3):229-241.

- Shakibaei M, Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol addiction: to die or not to die. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(1):115-128.
- Sheykhansari S, Kozielski K, Bill J, Sitti M, Gemmati D, Zamboni P, Singh AV. Redox metals homeostasis in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Cell Death Dis* 2018;9(3):348.
- Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, Bourdette, D. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(2-3):131-136.
- Siegel KR, Bullard KM, Imperatore G, Ali MK, Albright A, Mercado CI, Li R, Gregg EW. Prevalence of Major Behavioral Risk Factors for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(5):1032-1039.
- Simpson S, Jr, der Mei IV, Taylor B. The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: Biology and Biochemistry, Epidemiology and Potential Roles in Treatment. *Med Chem*, 2018;14(2): 129-143.
- Simpson S, Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, Dwyer T, Gies P, van der Mei I. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68(2):193-203.
- Simpson S, Jr, van der Mei I. Vitamin D deficiency is an etiological factor for MS - Commentary. *Mult Scler* 2019;25(5):641-643.
- Simren M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62(1):159-176.
- Singh NP, Hegde VL, Hofseth LJ, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) ameliorates experimental allergic encephalomyelitis, primarily via induction of apoptosis in T cells involving activation of aryl hydrocarbon receptor and estrogen receptor. *Mol Pharmacol* 2007;72(6):1508-1521.
- Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol* 1999;9(1):69-92.
- Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008;194(1-2):7-17.
- Smolders J, Menheere P, Thewissen M, Peelen E, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J. Regulatory T cell function correlates with serum 25-hydroxyvitamin D, but not with 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):243-246.

- Solaro C, Rezzani C, Trabucco E, Amato MP, Zipoli V, Portaccio E, Giannini M, Patti F, D'Amico E, Frau J, Loreface L, Bonavita S, Della Corte M, Grasso MG, Finamore L, Ghezzi A, Annovazzi P, Rottoli M, Gasperini C, Restivo D, Maimone D, Rossi P, Stromillo ML, Bergamaschi R. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: an Italian multicenter study (using the DYMUS questionnaire). *J Neurol Sci* 2013;331(1-2):94-97.
- Spanier JA, Nashold FE, Mayne CG, Nelson CD, Hayes CE. Vitamin D and estrogen synergy in Vdr-expressing CD4+ T cells is essential to induce Helios+ FoxP3+ T cells and prevent autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 2015;286:48-58.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015;48:258-264.
- Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev* 2009;89(3):1025-1078.
- Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual aspects of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 1992;12(2):120-124.
- Sumelahti ML, Holmberg MH, Murtonen A, Huhtala H, Elovaara I. Increasing Incidence in Relapsing-Remitting MS and High Rates among Young Women in Finland: A Thirty-Year Follow-Up. *Mult Scler Int* 2014;186950.
- Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, Heine RG, Stock A, Barr RG, Wake M. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *Bmj* 2014;348:2107.
- Swank RL, Goodwin J. Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition* 2003;19(2):161-162.
- Takada M, Nishida K, Gondo Y, Kikuchi-Hayakawa H, Ishikawa H, Suda K, Kawai M, Hoshi R, Kuwano Y, Miyazaki K, Rokutan K. Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2017;8(2)
- Tamtaji OR, Kouchaki E, Salami M, Aghadavod E, Akbari E, Tajabadi-Ebrahimi M, Asemi Z. The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to Inflammation, Insulin, and Lipids in Patients With Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Nutr* 2017;36(8):660-665.
- Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol* 2013;32(5-6):511-525.

- Tangney CC, Young JA, Murtaugh MA, Cobleigh MA, Oleske DM. Self-reported dietary habits, overall dietary quality and symptomatology of breast cancer survivors: a cross-sectional examination. *Breast Cancer Res Treat* 2002;71(2):113-123.
- Tankou SK, Regev K, Healy BC, Tjon E, Laghi L, Cox LM, Kivisakk P, Pierre IV, Hrishikesh L, Gandhi R, Cook S, Glanz B, Stankiewicz J, Weiner HL. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018;83(6):1147-1161.
- Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Hepatology* 2016;63(4):1184-1189.
- Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapierre Y, Arnold DL. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(2):201-207.
- Terzi M, Kocamanoğlu B, Güz H, Onar M. The Eating Attitudes in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Neurological Sciences* 2009;26(3).
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintore M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E., Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162-173.
- Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A, Voutilainen S, Tanskanen A, Valkonen VP, Viinamaki H, Kaplan GA, Salonen JT. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. *Psychother Psychosom* 2004;73(6):334-339.
- Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones: a role in the control of multiple sclerosis? *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(7):857-868.
- Totaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(3):349-352.
- TÜİK. Sağlık Harcamaları.2013.<http://www.tuik.gov.tr/>, 2019.
- TÜİK. Sağlık Harcamaları.2017.<http://www.tuik.gov.tr/>, 2019.
- Van Rensburg SJ, Kotze MJ, van Toorn R. The conundrum of iron in multiple sclerosis--time for an individualised approach. *Metab Brain Dis* 2012;27(3):239-253.

- Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfueller CF, Dorr J, Bellmann-Strobl J, Wernecke KD, Zipp F, Paul F, Sieb JP. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler* 2011;17(5):613-622.
- Victor M, Ropper AH, Adams RD. *Adams and Victor's Principles Of Neurology* 7th edition. 2000.
- Vink R, Nimmo AJ, Cernak I. An overview of new and novel pharmacotherapies for use in traumatic brain injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28(11):919-921.
- Wagner HJ, Munger KL, Ascherio A. Plasma viral load of Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2004;11(12):833-834.
- Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(1):63-72.
- Wang G, Marrie RA, Fox RJ, Tyry T, Cofield SS, Cutter GR, Salter A. Treatment satisfaction and bothersome bladder, bowel, sexual symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:16-21.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.
- Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Meksawan K, Gallagher E. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73(5):397-404.
- WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(9403):157-63.
- WHO. *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing in Publication Data 2010.
- WHO. *Multiple sclerosis resources in the Word Atlas* 2008.
- WHO. *Waist circumference and waist–hip ratio: Report of a WHO Expert Consultation* 2008;27-28.
- Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 2011;9(4):233-243.
- Wingerchuk DM. Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt Sinai J Med* 2011;78(2):221-230.

- Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014;89(2):225-240.
- Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*, 2006;7(7):545-552.
- Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, Regev A, Kuchroo VK. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013;496(7446):513-517.
- Xu X, So JS, Park JG, Lee AH. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. *Semin Liver Dis* 2013;33(4):301-311.
- Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013;288(35):25088-25097.
- Yadav V, Shinto L, Bourdette D. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(3):381-395.
- Yan J, Greer JM. NF- κ B, a potential therapeutic target for the treatment of multiple sclerosis. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 2008;7(6):536-557.
- Yang C, He D, Yin C, Tan J. Inhibition of interferon regulatory factor 4 suppresses Th1 and Th17 cell differentiation and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scandinavian journal of immunology* 2015;82(4):345-351.
- Yasui M, Yase Y, Ando K, Adachi K, Mukoyama M, Ohsugi K. Magnesium concentration in brains from multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1990;81(3):197-200.
- Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris G, Hidalgo RN, Baldassano AP, Anokhin AC, Heath B, Warner J, Reeder J, Kuczynski JG, Caporaso CA, Lozupone C, Lauber JC, Clemente D, Knights R, Knight J. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486(7402):222-227.
- Youdim KA, Qaiser MZ, Begley DJ, Rice-Evans CA, Abbott NJ. Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier. *Free Radic Biol Med* 2004;36(5):592-604.
- Zanella SG, Roberti di, Sarsina P. Personalization of multiple sclerosis treatments: using the chelation therapy approach. *Explore (NY)* 2013;9(4):244-248.
- Zaslavsky O, LaCroix AZ, Hale L, Tindle H, Shochat T. Longitudinal changes in insomnia status and incidence of physical, emotional, or mixed impairment in

postmenopausal women participating in the Women's Health Initiative (WHI) study. *Sleep Med* 2015;16(3):364-371.

Zhang F, Wang S, Gan L, Vosler PS, Gao Y, Zigmond MJ, Chen J. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Prog Neurobiol* 2011;95(3):373-395.

Zhang P, Wang R, Li Z, Wang Y, Gao C, Lv X, Song Y, Li B. The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ* 2016;4:1797-1805

Zhao S, Li R, Li Y, Chen W, Zhang Y, Chen G. Roles of vitamin A status and retinoids in glucose and fatty acid metabolism. *Biochem Cell Biol* 2012;90(2):142-152.

Zheng LT, Ryu GM, Kwon BM, Lee WH, Suk K. Anti-inflammatory effects of catechols in lipopolysaccharide-stimulated microglia cells: inhibition of microglial neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2008;588(1):106-113.

Zigmond MJ, Coyle JT, Rowland LP. *Neurobiology of brain disorders: biological basis of neurological and psychiatric disorders*: Elsevier 2014.

EKLER

Ek 1: Hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ *

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

Multipl Skleroz Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Probiyotik Takviyesinin Metabolik, Fonksiyonel ve Psikolojik Duruma Etkisi

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığımız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız

Nörolojik bir hastalık olan multipl skleroz (MS) hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve bağırsak organizmalarının doğal dengesini sağlayan bakteri takviyesinin metabolik,

fonksiyonel ve psikolojik duruma etkisi araştırmayı amaçlayan çalışmamızda; herbir hastaya özgü beslenme tedavisi ve bir kısmına sağlık açısından hiçbir yan etkisi olmayan ve sağlığımız için yararlı bakteri takviyesi yapılacaktır. Bu çalışmada uygulanacak müdahalelerin; hastalıkla ilgili parametreler ve hastalıkta karşılaşılan bazı sorunlar üzerine etkisi incelenecektir. Uygulanacak olan probiyotik takviyesi, beslenme tedavisi ve anketlerin size ve sağlığınıza herhangi bir zararı bulunmamaktadır.

ÇALIşMA İşLEMLERİ:

Çalışmamızda 8 hafta boyunca her bir bireyin gereksinimleri dikkate alınarak tıbbi beslenme tedavisi uygulanacak ve bir kısmına bağırsak organizmalarının doğal dengesini sağlayan yararlı bakteri takviyesi kapsül olarak verilecektir. Çalışma başlangıcı ile sonunda kan tahlilinden elde edilen veriler ve anket formu sonuçları değerlendirilecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışmada araştırmacının talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan rnekleri için açlık durumunda (a karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve ieeğin tüketilmemesi gerekmektedir). Ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de ziyarettten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığımız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de araştırmacıya söylemeniz önemlidir.

ÇALIşMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çalışmaya katılmanız durumunda size uygulanacak olan işlemin size herhangi bir yan etkisi, ağrı oluşturması ve sağlığınıza herhangi bir zararı bulunmamaktadır.

GEBELİK VE DOğUM KONTROLÜ

Eğer denek / hasta doğurganlık döneminde / emziren bir kadın ise....

Gebe ve emzikli kadınlar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri araştırmacı ile tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen araştırmacıyı bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak araştırmacının ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak araştırmacıyı haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod (“Kod”) numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı araştırmacının denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler araştırmacı tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Araştırmacı çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma

verilerinizi kullanabilir. Araştırmacının çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Araştırmacı ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek araştırmacınızla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, araştırmacı çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyici firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAşTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAşILABİLECEK KİşİLER:

Ad, soyad ve telefon numaraları

Seda KAYA, Tel: 0362 312 19 19-6395

ÇALIşMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Varsa açıklayınız

YENİ BİLGİLER ALIşMADAKİ ROLM NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Araştırmacı saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

*** Açıklamalar katılımcının anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

BİYOLOJİK MATERYAL İLE YAPILACAK ÇALIŞMALARDA HASTALARDAN/ GÖNÜLLÜLERDEN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ALINIRKEN AŞAĞIDAKİ HUSUSLARA DİKKAT EDİLMELİDİR.

A. Hastalardan/gönüllülerden herhangi bir çalışma için alınan her türlü “Biyolojik materyal”in (*kan, diğer vücut sıvıları vd.*) başka bir çalışmada kullanılabilmesi için, BGOF ile birlikte tabakalandırılmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formu aşağıda belirtildiği şekilde hazırlanmalıdır.

Örneklerin gelecekteki kullanımı: *Lütfen işaretleyiniz.*

İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (*Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum*).

B. Genetik çalışmalarda aşağıda belirtilen şekilde “tabakalandırılmış olur” alınmalıdır:

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin iznimize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (*kimlik bilgileriniz*) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

Tarafımdan alınmış kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı tüm çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

**Kodlanmış örnek*: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

C. Genetik araştırmalarda sağlıklı gönüllülere gereksinim duyulduğunda, sağlıklı gönüllülerden “olur” alma gereği doğmaktadır. Bu durumda “sağlıklı gönüllü olur formları”nın, hastalarınkilerden farklı olarak hazırlanması uygun olacaktır. Bu kişilere, kendilerinden elde edilen verilerin sadece hasta grubu ile karşılaştırmak için kullanılacağı, genetik materyal olması nedeni ile karşılaşılabilecekleri risklerin neler olduğu belirtilmeli ve anonim olmak kaydıyla DNA örneklerinin daha sonra da başka çalışmalarda kontrol grubu olarak kullanıp kullanılmayacağını sorulması gerekmektedir.

****Yukarıda belirtildiği şekilde “tabakalandırılmış olur” alınmayan/ ilerideki çalışmalarda kullanımı için onay verilmeyen her türlü biyolojik materyalin, ileride yapılacak çalışmalarda kullanılması mümkün değildir.**

Ek 2: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul İzni



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1747-1922

04.10.2018

Sayın Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Multipl Skleroz Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Probiyotik Takviyesinin Metabolik, Fonksiyonel ve Psikolojik Duruma Etkisi** başlıklı OMÜ KAİK 2018/307 Karar nolu Anket çalışması+ Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 05.07.2018 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Dursun AYGÜN
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 3: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İzni



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Sayı : 15374210-044-E.83292
Konu : Akademik Çalışma (Doç.Dr.Pınar
SÖKÜLMEZ KAYA)

31/07/2018

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 16/07/2018 tarihli ve 28050591-044-E.76847 sayılı yazınız.

Fakülteniz Beslenme ve Diyetetik Bölümünde görev yapan Doç.Dr.Pınar SÖKÜLMEZ KAYA'nın, "Multiple Skleroz Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Probiyotik Takviyesinin Metabolik, Fonksiyonel ve Psikolojik Duruma Etkisi" konulu akademik çalışmayı hastanemizde yapması uygun görülmüştür.
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-İmza

Prof. Dr. Recep SANCAK
Merkez Müdürü V.

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi 55139 Kurupelit / SAMSUN
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: (362) 457 60 29
Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>

5070 Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.

Ek 4: Sosyodemografik bilgi anket formu

Yaş:
Cinsiyet: 1) Erkek 2) Kadın
Eğitim durumunuz nedir? 1) İlköğretim 2) Lise 3) Önlisans 4) Lisans 5) Lisansüstü
Sigara kullanıyor musunuz? 1) Evet 2) Hayır
Alkol kullanıyor musunuz? 1) Evet 2) Hayır
Kullandığınız ilaçlar nelerdir?.....
Kronik hatalıklarınız nelerdir?.....
Ana öğün sayınız nedir?.....
Ara öğün sayınız nedir?.....

Ek 5: Biyokimyasal sonuçların referans aralıkları

Parametreler	Referans Aralıklar
Glukoz	70,0-110,0
Sodyum	135,0-145,0
Potasyum	3,5-5,5
Klor	99,0-110,0
ALT	0-40
AST	8-46
Hemoglobin	13,50-16,90
Hemotokrit	40-49,4
HDL	35-75
LDL	0-160
Kolesterol	0-200
TG	0-200
Demir düzeyi	59-158
Demir bağlama kapasitesi	245-450
Ferritin	21,81-274,66
Kreatinin	0,40-1,40
Ürik asit	2,7-8,0
BUN	5,0-24,0
B12 vitamini	197-866
D vitamini	30-80
CRP	0-5
TSH	0,27-4,2

Ek 6: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurarak lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?

2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?.....dakika

3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?.....

4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)saat

5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

		Hiç	1'den az	2-3	3'den çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Tuvalete gittiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Aşırı derecede üşüdünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Kötü rüyalar gördünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Ağrı duydunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Diğer nedenler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6 Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

Çok iyi

Oldukça iyi

Oldukça kötü

Çok kötü

7 Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

Hiç

1'den az

1 -2 kez

3'den çok

8 Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

Hiç

1'den az

1 -2 kez

3'den çok

9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istikle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

Hiç problem oluşturmadı

Bir dereceye kadar problem oluşturdu

Yalnızca çok az bir problem oluşturdu

Çok büyük bir problem oluşturdu

10 Bir partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

- Bir partner veya oda arkadaşı yok Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
 Diğer odada bir partner veya oda arkadaşı var Partner aynı yatakta

11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Hiç	1'den az	2-3	3'den çok
a Gürültülü horlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b Uykuda nefes alıp verme sırasında uzun aralıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c Uyurken bacaklarda seğirme ve sıçrama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d Uyku esnasında uyumsuzluk ve şaşkınlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e Diğer huzursuzluklarınız:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ek 7: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksinin çalışmada kullanım izni

 MEHMET YÜCEL AĞARGÜN <myagargun@medipol.edu.tr>
19.12.2018 Çar 11:33
Siz

Ölçeği çalışmanızda kullanabilirsiniz.
Selamlar

Seda KAYA <dyt.seda06@outlook.com>, 18 Ara 2018 Sal, 14:01 tarihinde şunu yazdı:

Sayın Mehmet Yücel Ağargün Hocam,

Ben, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Geçerlilik ve güvenilirliğini yapmış olduğunuz "Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği"ni, Doç. Dr. Pınar Sökülmez Kaya danışmanlığında yürüttüğüm "Multipl Skleroz Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Probiyotik Takviyesinin Metabolik, Fonksiyonel ve Psikolojik Duruma Etkisi" adlı yüksek lisans tez çalışmamda kullanabilir miyim?

Zaman ayırdığınız için teşekkür eder, iyi çalışmalar dilerim.

Saygılarımla.

Arş. Gör. Seda KAYA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Samsun
Res. Ass. Seda KAYA
Ondokuz Mayıs University
Faculty of Health Sciences
Department of Nutrition and Dietetics
Samsun/Turkey



Ek 8: Yeme Tutum Testi-40

YEME TUTUM TESTİ-40

	Daima	Çok sık	Sık sık	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
1. Başkaları ile birlikte yemek yemekten hoşlanırım.						
2. Başkaları için yemek pişiririm ama pişirdiğim yemeği yemem.						
3. Yemekten önce sıkıntılı olurum.						
4. Şişmanlamaktan ödüm kopar.						
5. Acıktığımda yemek yememeye çalışırım.						
6. Aklım fikrim yemektedir.						
7. Yemek yemeyi durduramadığım zamanlar olur.						
8. Yiyeceğimi küçük küçük parçalara bölerim.						
9. Yediğim yemeğin kalorisini bilirim.						
10. Ekmek, patates, pirinç gibi yüksek kalorili yiyeceklerden kaçınırım.						
11. Yemeklerden sonra şişkinlik hissederim.						
12. Ailem fazla yememi bekler.						
13. Yemek yedikten sonra kusarım.						
14. Yemek yedikten sonra aşırı suçluluk duyarım.						
15. Tek düşüncem daha zayıf olmaktır.						
16. Aldığım kalorileri yakmak için yorulana dek egzersiz yaparım.						
17. Günde birkaç kere tartılırım.						
18. Vücudumu saran dar elbiselerden hoşlanırım.						
19. Et yemekten hoşlanırım.						
20. Sabahları erken uyanırım.						
21. Günlerce aynı yemeği yerim.						
22. Egzersiz yaptığımda harcadığım kalorileri hesaplarım.						
23. Adetlerim düzenlidir.						
24. Başkaları çok zayıf olduğumu düşünürüm.						
25. Şişmanlayacağım (vücudumun yağ toplayacağı) düşüncesi zihnimi meşgul eder.						
26. Yemeklerimi yemek, başkalarınınkinden daha uzun sürer.						
27. Lokantada yemek yemeyi severim.						
28. Müshil kullanırım.						
29. Şekerli yiyeceklerden kaçınırım.						
30. Diyet (perhiz) yemekleri yerim.						
31. Yaşamımı yiyeceğin kontrol ettiğini düşünürüm.						
32. Yiyecek konusunda kendimi denetleyebilirim.						
33. Yemek konusunda başkalarının bana baskı yaptığını hissederim.						
34. Yiyeceklerle ilgili düşünceler çok zamanımı alır.						
35. Kabızlıktan yakınırım.						
36. Tatlı yedikten sonra rahatsız olurum.						
37. Perhiz yaparım.						
38. Midemin boş olmasından hoşlanırım.						
39. Şekerli, yağlı yiyecekleri denemekten hoşlanırım.						
40. Yemeklerden sonra içimden kusmak gelir.						

Ek 9: Yaşam Kalitesi Formu (SF-36)

YAŞAM KALİTESİ FORMU (SF-36)

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı veriniz.

1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel Çok iyi İyi Orta Kötü

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda şu an ki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Çok daha iyi Biraz iyi Hemen hemen aynı Daha kötü Çok daha kötü

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporlar yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Eğilmek, diz çökmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Kendi başına banyo yapmak veya giyinmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
13) Çalışma zamanınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısıtladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor- çaba sarf ettiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Son bir ay içinde duygusal sorunlarınızın sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
17) İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19) İş veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20) Son bir ay içinde bedensel sağlığınız ya da duygusal sorunlarınız arkadaşlarınız veya komşularınızla olan etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi Biraz etkiledi Orta derecede etkiledi Oldukça etkiledi Aşırı etkiledi

21) Son bir ay içinde ne kadar ağrınız oldu?

Hiç Çok hafif Hafif Orta Şiddetli Çok şiddetli

22) Son bir ay içinde ağrınız işinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi Biraz etkiledi Orta derecede etkiledi Oldukça etkiledi Aşırı etkiledi

Aşağıdaki sorular son bir ay içinde neler hissettiğinizle ilgilidir? Her soru için duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) Çok sinirli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25) Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26) Kendinizi sakin ve olumlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27) Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28) Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29) Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30) Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31) Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

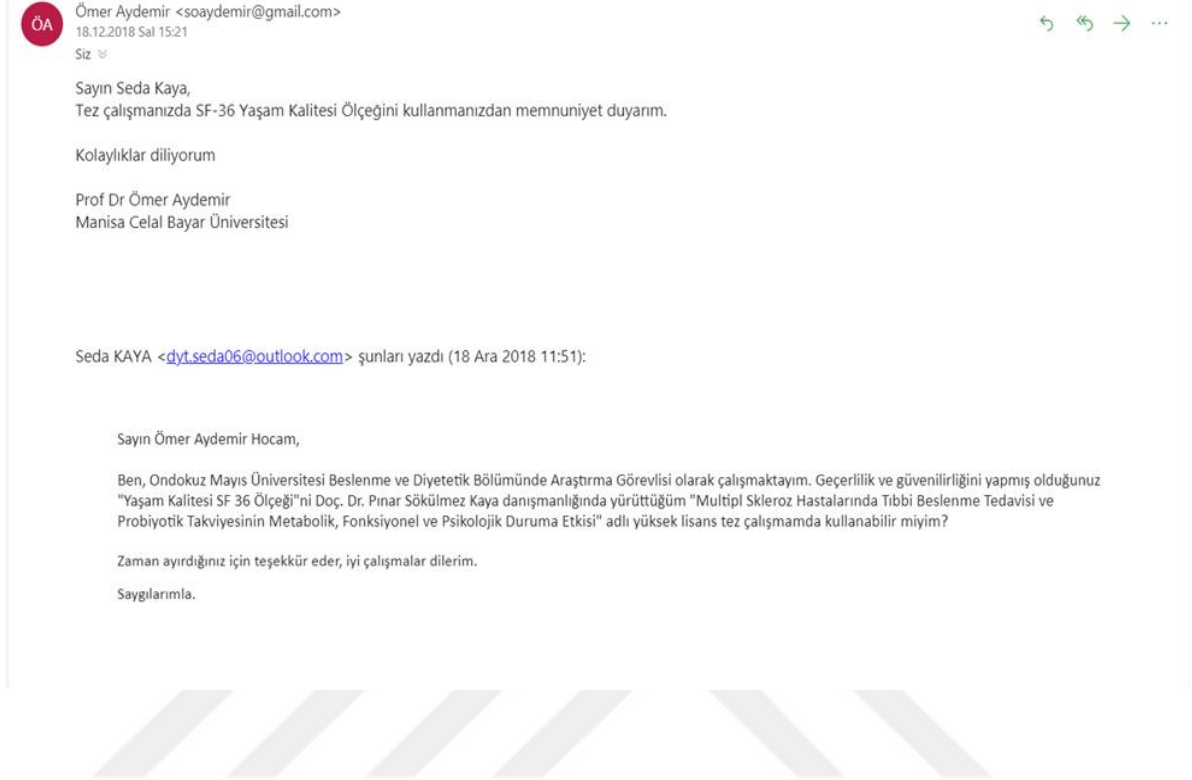
32) Son bir ay boyunca bedensel sağlığınız ve duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi ne sıklıkla etkiledi? (Arkadaş ve akraba ziyareti gibi)

Her zaman Çoğu zaman Bazen Nadiren Hiçbir zaman

Aşağıdaki her ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

	Kesinlikle	Çoğunlukla	Bilmiyorum	Nadiren	Asla
33) Diğer insanlardan daha kolay hastalanıyor gibiyim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34) Diğer insanlar kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35) Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36) Sağlığım mükemmel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ek 10: Yaşam Kalitesi Formunun (SF-36) çalışmada kullanım izni



Ek 11: Beck Depresyon Envanteri

BECK DEPRESYON ENVANTERİ (BDE)

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki harfin üzerine (X) işareti koyunuz.

-
- | | |
|-----|--|
| 1) | a. Kendimi üzgün hissetmiyorum.
b. Kendimi üzgün hissediyorum.
c. Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
d. Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum. |
| 2) | a. Gelecekte umutsuz değilim.
b. Gelecek konusunda umutsuzum.
c. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
d. Benim için bir gelecek olmadığı gibi bu durum değişmeyecek. |
| 3) | a. Kendimi başarısız görmüyorum.
b. Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
c. Geriye dönüp baktığımda, pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
d. Kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum. |
| 4) | a. Her şeyden eskisi kadar doyum (zevk) alabiliyorum.
b. Her şeyden eskisi kadar doyum alamıyorum.
c. Artık hiçbir şeyden gerçek bir doyum alamıyorum.
d. Bana doyum veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı. |
| 5) | a. Kendimi suçlu hissetmiyorum.
b. Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
c. Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
d. Kendimi her an için suçlu hissediyorum. |
| 6) | a. Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.
b. Sanki bazı şeyler için cezalandırılabilirmişim gibi duygular içindeyim.
c. Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
d. Bazı şeyler için cezalandırılıyorum. |
| 7) | a. Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
b. Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
c. Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
d. Kendimden nefret ediyorum. |
| 8) | a. Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
b. Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
c. Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
d. Her kötü olayda kendimi suçluyorum. |
| 9) | a. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
b. Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şey yapamam.
c. Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.
d. Eğer bir fırsatını bulursam kendimi öldürürüm. |
| 10) | a. Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
b. Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.
c. Şimdilerde her an ağlıyorum.
d. Eskiden ağlayabilirdim. Şimdilerde istesem de ağlayamıyorum. |
| 11) | a. Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.
b. Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
c. Çoğu zaman sinirli ve tedirginim. |
-

	d. Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
12)	a. Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim. b. Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim. c. Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim. d. Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13)	a. Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum. b. Eskisine kıyasla şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum. c. Eskisine göre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum. d. Artık hiç karar veremiyorum.
14)	a. Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğumu sanmıyorum. b. Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum. c. Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğumu hissediyorum. d. Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15)	a. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum. b. Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha çok çaba harcıyorum. c. Ne olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum. d. Artık hiç çalışmıyorum.
16)	a. Eskisi kadar kolay ve rahat uyuyabiliyorum. b. Şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum. c. Eskisine göre bir veya iki saat erken uyanıyor, tekrar uyumakta güçlük çekiyorum. d. Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17)	a. Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum. b. Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum. c. Şimdilerde neredeyse her şeyden, kolayca ve çabuk yoruluyorum. d. Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yorgunum.
18)	a. İştahım eskisinden pek farklı değil. b. İştahım eskisi kadar iyi değil. c. Şimdilerde iştahım epey kötü. d. Artık hiç iştahım yok.
19)	a. Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi/aldığımı sanmıyorum. b. Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim/aldım. c. Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim/aldım. d. Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim/aldım.
20)	a. Sağlığım beni pek endişelendirmiyor. b. Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var. c. Ağrı sızı gibi bu sıkıntılarım beni çok endişelendiriyor. d. Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki başka bir şey düşünemiyorum.
21)	a. Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok. b. Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum. c. Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim. d. Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

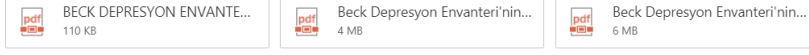
Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri İçin Geçerliği Güvenirliği, Psikoloji Dergisi, 23, 3-13.

Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma, Psikoloji Dergisi, 22, 118-126.

Ek 12: Beck Depresyon Envanterinin çalışmada kullanım izni



Handan Deniz Ayalp <hdenizayalp@gmail.com>
4.01.2019 Cum 19:30
Siz



3 ek (10 MB) Tümünü indir Tümünü OneDrive'a kaydet

Aşağıda bulunan izin yazısı ile söz konusu ölçeğe ilişkin materyaller, Prof. Dr. Nesrin Hisli Şahin tarafından gönderilmektedir.

Sayın Kaya,

Beck Depresyon Envanteri'ni araştırma amaçlı olarak kullanmanızda benim açımdan bir sakınca bulunmamaktadır. Ancak sizden önemli ricam, Ölçeğin başka kopyalarını değil; size gönderdiğim kopyasını ve ölçek formunun son sayfasındaki kaynakları da kullanmanızdır. Kaynakları ekte dijital ortamda gönderiyorum. Ayrıca, Envanterin orijinalinin Aaron Beck tarafından geliştirilmiş olduğu bilgiyle gerekli referanslarının da çalışmanızda verilmesi gerekecektir. Çalışmanızda başarılar dilerim.

Nesrin Hisli Sahin <nesrinhislisahin@gmail.com>, 26 Ara 2018 Çar, 18:41 tarihinde şunu yazdı:

----- Forwarded message -----

From: Seda KAYA <djt.seda06@outlook.com>

Date: 18 Ara 2018 Sal, 02:43

Subject: Ölçek İzin Talebi

To: nesrinhislisahin@gmail.com <nesrinhislisahin@gmail.com>



Sayın Nesrin Hisli Şahin Hocam,

Ben, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Geçerlilik ve güvenilirliğini yapmış olduğunuz "Beck Depresyon Ölçeği"ni Doç. Dr. Pınar Sökülmez Kaya hocamın danışmanlığında yürüttüğüm "Multipl Skleroz Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Probiyotik Takviyesinin Metabolik, Fonksiyonel ve Psikolojik Duruma Etkisi" adlı yüksek lisans tez çalışmamda kullanabilir miyim?

Zaman ayırdığınız için teşekkür eder, iyi çalışmalar dilerim.

Saygılarımla.

Arş. Gör. Seda KAYA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Samsun
Res. Ass. Seda KAYA
Ondokuz Mayıs University
Faculty of Health Sciences
Department of Nutrition and Dietetics
Samsun/Turkey

Ek 13: Genişletilmiş özürllük durum ölçeği (EDSS)

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ

(Kurtzke Expanded Disability Status Scale – EDSS)

BASAMAK	AÇIKLAMA
0	Normal nörolojik muayene (bütün fonksiyonel sistemlerde (FS) seviye 0)
1.0	Özürllük yok, bir FS’de minimal belirtiler (seviye 1)
1.5	Özürllük durumu olmaksızın birden fazla FS’de minimal bulgular (birden fazla FS seviye 1)
2.0	Bir FS’de minimal özürllük (bir FS seviye 2, diğerleri 0 veya 1)
2.5	İki FS’de minimal özürllük (iki FS seviye 2, diğerleri 0 veya 1)
3.0	Bir FS’de orta derecede özürllük (bir FS seviye 3 diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS’ de hafif özürllük (üç/dört FS seviye 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuar
3.5	Tam ambulatuar hasta, bir FS’de orta derecede özürllük (bir FS seviye 3) ve bir veya iki FS seviye 3 veya beş FS seviye 2 (diğerleri 0 veya 1)
4.0	Tam ambulatuar hasta. Bir FS’de seviye 4 (diğerleri 0 veya 1)’den oluşan göreceli şiddetli özürllük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
4.5	Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürllük söz konusudur. Genellikle bir FS seviye 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
5.0	Yardımsız 200 metre yürüyebilir; özürllük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi). (Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS’de seviye 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları.
5.5	Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürllük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS’de tek başına bir seviye 5, diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.
6.0	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerektirir (genel FS eşdeğerleri birden çok FS’de 3 veya daha fazla seviye kombinasyonu).
6.5	Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS’ de 3 veya daha fazla seviyede bozukluk kombinasyonları).
7.0	Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS’ de seviye 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal grade 5).
7.5	Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir, sandalyeyi sürebilir, fakat standart IX tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS’de seviye 4).

8.0	Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir, genellikle kollarını etkin kullanılabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ seviyelerin kombinasyonları).
8.5	Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanılabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle seviye 4+ kombinasyonları).
9.0	Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu seviye 4+ kombinasyonları).
9.5	Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi seviye 4+ kombinasyonları).
10	MS' e bağlı ölüm.

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji
9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
9. Bilinmeyen

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürlülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/ veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
9. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı
9. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200'den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
9. Bilinmeyen

Serebral (Mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Sadece duygulanımda değişiklik (EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
9. Bilinmeyen

Diğer:

1. Yok
2. MS'ye bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
9. Bilinmeyen

Ek 14: 3 günlük besin tüketim kaydı

3 GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI

Öğünler	1. Gün (Hafta içi)	2. Gün (Hafta içi)	3. Gün (Hafta sonu)
Sabah			
Kuşluk			
Öğle			
İkindi			
Akşam			
Gece			

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Seda KAYA

Doğum Yeri: Selçuklu/KONYA

Doğum Tarihi: 16.01.1991

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu: Lisans: Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu
Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2010-2014)
Yüksek Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı (2016 – 2019)

Çalıştığı Kurumlar: Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
(2014-2015)
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2016-Halen)

E-posta: dyt.seda06@outlook.com

