

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA TIBBİ
BESLENME TEDAVİSİ VE SİNBİYOTİK DESTEĞİNİN
HASTALIK GÖSTERGELERİNE VE YAŞAM KALİTESİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dyt. Hülya OĞUR

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA TIBBİ
BESLENME TEDAVİSİ VE SİNBİYOTİK DESTEĞİNİN
HASTALIK GÖSTERGELERİNE VE YAŞAM KALİTESİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dyt. Hülya OĞUR

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL

ANKARA
2023

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ VE
SİNBİYOTİK DESTEĞİNİN HASTALIK GÖSTERGELERİNE VE YAŞAM KALİTESİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Öğrenci: Hülya OĞUR

Danışman: Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL

Bu tez çalışması 07.11.2023 tarihinde jürimiz tarafından “Beslenme ve Diyetetik Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Hilal YILDIRAN*
(Gazi Üniversitesi)

Üye: *Prof. Dr. Neslişah RAKICIOĞLU*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Prof. Dr. Derya DİKMEN*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Doç. Dr. Perim TÜRKER*
(Başkent Üniversitesi)

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Aylin AÇIKGÖZ PINAR*
(Hacettepe Üniversitesi)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

29 Kasım 2023

Prof. D . Müge YEMİŞCİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

08 / 11 /2023

Uzm. Dyt. Hülya OĞUR

i

“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Dyt. Hülya OĞUR

TEŞEKKÜR

Akademik danışmanım olarak öğrencisi olmakla şanslı hissettiğim, en umutsuz anlarımda yol göstericim olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zehra Büyüktuncer Demirel'e,

Tez İzleme Komitesi'nde yer alarak çalışmaya önemli katkılarda bulunan Sayın Prof. Dr. Neslişah Rakıcıoğlu ve Prof. Dr. Hilal Yıldırım'a,

Çalışma başlangıcından itibaren bana inancını ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Aysun Soysal, Uzm. Dr. Hande Sarıahmetoğlu ve Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Multiple Skleroz Polikliniği Hocaları, Uzman Doktorları, asistanları ve çalışanlarına,

Tezimin her aşamasında manevi desteklerini hissettiğim Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyetisyenlerine,

Çalışma boyunca destekleri ve dostlukları sayesinde güç bulduğum Dr. Öğr. Üyesi Zehra Batu ve Dr. Öğr. Üyesi Sine Yılmaz'a,

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi sürecinde desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Salim Yılmaz'a,

Hayatlarının her anını bizlere adayan, varlıkları ile bana güç katan, bana olan inançlarını yitirmeyen ve teşekkürlerin en büyüğünü hak eden annem Leyla Uzun ve babam Kemal Uzun'a,

Akademik hayatımın her anında beni destekleyen ve en zor anlarımda hep yanımda olan değerli eşim Barış Oğur ile annesi Serpil Oğur ve babası Mehmet Oğur'a,

Bu süreçte hayatıma katılan ve varlıkları ile bana güç ve azim veren canım oğlum Toprak ve kucağıma almak için gün saydığım oğlum Demir'e,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Oğur H, Multiple skleroz hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve sinbiyotik desteğinin hastalık göstergelerine ve yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2023. Bu çalışma, multiple skleroz (MS) hastalarına uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ile tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğinin bireylerin beslenme durumları, yaşam kalitesi ve hastalığın klinik seyri üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışma, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü MS Polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerini sağlayan 19-64 yaş aralığında, 92 gönüllü MS'li kadın birey arasından, 12 haftalık müdahale çalışmasını tamamlayan 18 müdahale ve 20 kontrol olmak üzere toplam 38 hasta ile tek kör randomize klinik çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. İlk 6 hafta tüm katılımcılara Akdeniz Diyeti ilkelerine uygun şekilde planlanmış tıbbi beslenme tedavisi eğitimi verilmiş, 6. haftadan sonra katılımcılar randomizasyon tablosuna göre iki gruba ayrılmış; takip eden 6 hafta süresince tıbbi beslenme tedavisine ek olarak kontrol grubuna plasebo, çalışma grubuna ise sinbiyotik destek sabah ve akşam yemekten sonra olmak üzere günde iki kez verilmiştir. Çalışmanın 1., 6. ve 12. haftasında katılımcıların üç günlük besin tüketim kayıtları ve bu kayıtlardan elde edilen Sağlıklı Yeme İndeksi (HEI-2015) puanları, 24-saatlik fiziksel aktivite kayıtları, antropometri ve el kavrama gücü ölçümleri, biyokimyasal göstergeleri, Beck Depresyon Envanteri, Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği, Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54, Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) puanları değerlendirilmiştir. Çalışmanın 1. haftasında katılımcıların diyetle posa, B₆ vitamini, potasyum ve demir alımları gereksinimin altında bulunmuşken, 6. ve 12. haftalarda her iki grupta da posa ve B₆ vitamini alımlarındaki yetersizliğin giderildiği gözlenmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi ile her iki grupta da 6. ve 12. haftada diyetle enerji, karbonhidrat, yağ, doymuş ve tekli doymamış yağ asidi ve kolesterol alımları ile enerjinin yağdan ve karbonhidrattan karşılanan yüzdeleri 1. haftaya göre azalmış; enerjinin proteinden karşılanan yüzdesi, posa, çözünür ve çözünmez posa alımları ise artmıştır (her biri için $p \leq 0,05$). Her iki grupta da tıbbi beslenme tedavisini takiben Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği ve HEI-2015 puanları artış göstermiş (her biri için $p \leq 0,05$), ancak çalışma süresince gözlenen değişimlerde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Antropometrik ölçümlerden vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bel, kalça ve üst kol çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlığı ve el kavrama gücü her iki grupta da çalışma süresince azalmış (her biri için $p \leq 0,05$) olup, sadece triseps deri kıvrım kalınlığı ve üst orta kol çevresindeki değişimler gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (her biri için $p \leq 0,05$). Biyokimyasal göstergelerden, çalışma grubunda serum açlık insülin ($p=0,026$) ve serum LDL kolesterol ($p=0,032$) düzeyleri çalışma süresince azalmış, serum albümin ($p=0,001$) ve serum hematokrit ($p=0,048$) düzeyleri artmıştır; kontrol grubunda ise çalışma süresince serum trigliserit düzeyi ($p=0,035$) istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Katılımcıların EDSS puanları her iki grupta da 6. ve 12. haftalarda anlamlı azalma göstermiş ($p \leq 0,05$) olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$). Bileşik mental sağlık puanı çalışma grubunda 1. ve 12. haftalar arasında ($p=0,015$); kontrol grubunda ise çalışma süresince istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir ($p=0,002$). Bileşik fiziksel sağlık puanı ise çalışma grubunda 12. haftada 1. ve 6. haftaya göre artarken ($p=0,001$), kontrol grubunda önemli bir değişim göstermemiştir ($p=0,074$). Beck Depresyon Envanteri puanı, çalışma grubunda çalışma süresince azalmış ($p=0,008$) ancak kontrol grubunda istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermemiştir ($p=0,111$). Sonuç olarak, bu çalışmada tıbbi beslenme tedavisinin MS'li bireylerin beslenme durumları, yaşam kaliteleri ve hastalık semptomlarını iyileştirebileceği; tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin hastalığın bazı göstergelerinde olumlu etkiler oluşturabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, prebiyotik ve probiyotiklerin MS tedavilerinde rutin olarak yer alabilmesi için öncelikle etkinlikleri suş bazında tanımlanmış probiyotikler ve en iyi sinerjik etkiyi gösteren prebiyotiklere yönelik büyük örneklemli ve uzun izlem süreçleri içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: multiple skleroz, beslenme durumu, tıbbi beslenme tedavisi, sinbiyotik, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Oğur H, Evaluation of the effects of medical nutrition therapy and synbiotic supplementation on disease indicators and quality of life in patients with multiple sclerosis, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Program of Nutrition and Dietetics, Doctor of Philosophy Thesis Ankara, 2023. This study was conducted as a randomized clinical trial to examine the effects of medical nutrition therapy applied to multiple sclerosis (MS) patients and synbiotic support given in addition to medical nutrition therapy on the nutritional status of individuals, quality of life and clinical course of the disease. The study was carried out with a total of 38 patients, 18 intervention and 20 control, who completed the 12-week intervention study among 92 volunteer female individuals with MS between the ages of 19-64 who applied to the Bakırköy Prof. Dr. Prof. Dr. Mazhar Osman Education and Research Hospital for Psychiatric and Neurological Disease MS polyclinic and met the study criteria. It was conducted as a randomized clinical trial. For the first 6 weeks, all participants were given medical nutrition therapy training planned in accordance with the principles of the Mediterranean Diet. After the 6th week, the participants were divided into two groups according to the randomization table; during the following 6 weeks, in addition to medical nutrition therapy, placebo was given to the control group and synbiotic supplement was given to the study group twice a day, in the morning and in the evening, after meals. In the 1st, 6th and 12th weeks of the study, the participants' three-day food consumption records and Healthy Eating Index (HEI-2015) scores obtained from these records, 24-hour physical activity records, anthropometry and hand grip strength measurements, biochemical indicators, Beck Depression Inventory, Mediterranean Diet Adherence Scale, Multiple Sclerosis Quality of Life Scale-54, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were evaluated. While the participants' dietary fiber, vitamin B6, potassium and iron intakes were below the requirement in the first week of the study, it was observed that the deficiency in fiber and vitamin B6 intakes was eliminated in both groups in the 6th and 12th weeks. After the medical nutrition therapy, dietary energy, carbohydrate, fat, saturated and monounsaturated fatty acid and cholesterol intakes and the percentages of energy obtained from fat and carbohydrates decreased in both groups in the 6th and 12th weeks compared to the 1st week while the percentage of energy provided by protein, fiber, soluble and insoluble fiber intakes increased ($p \leq 0.05$ for each). Following medical nutrition therapy, Mediterranean Diet Adherence Scale and HEI-2015 scores increased in both groups ($p \leq 0.05$ for each), but there was no statistical difference between the groups in the changes observed during the study ($p > 0.05$). Among anthropometric measurements, body weight, body mass index, waist, hip and upper arm circumferences, triceps skinfold thickness and hand grip strength decreased in both groups during the study ($p \leq 0.05$ for each), and only the changes in triceps skinfold thickness and upper middle arm circumference were found to be statistically different between the groups ($p \leq 0.05$ for each). Among the biochemical indicators, serum fasting insulin ($p = 0.026$) and serum LDL cholesterol ($p = 0.032$) levels decreased in the study group, while serum albumin ($p = 0.001$) and serum hematocrit ($p = 0.048$) levels increased during the study. In the control group, serum triglyceride level ($p = 0.035$) showed a statistically significant decrease during the study. Among the biochemical findings serum fasting insulin ($p = 0.026$) and serum LDL cholesterol ($p = 0.032$) levels decreased while serum albumin ($p = 0.001$) and serum hematocrit ($p = 0.048$) levels increased in the study group during the study. In the control group, only serum triglyceride level ($p = 0.035$) showed a statistically significant decrease during the study. EDSS scores of the participants showed a significant decrease in both groups at the 6th and 12th weeks ($p \leq 0.05$), and the difference between the groups was found to be statistically significant ($p = 0.022$). The composite mental health score showed a statistically significant increase between the 1st and 12th weeks in the study group ($p = 0.015$) and during the study in the control group ($p = 0.002$). While the composite physical health score increased in the 12th week in the study group compared to the 1st and 6th weeks ($p = 0.001$), it did not show a significant change in the control group ($p = 0.074$). Beck Depression Inventory score decreased in the study group during the study ($p = 0.008$) but did not show a statistically significant change in the control group ($p = 0.111$). In conclusion, this study showed that medical nutrition therapy can improve the nutritional status, quality of life and disease symptoms of individuals with MS, and synbiotic support given in addition to medical nutrition therapy can have positive effects on some indicators of the disease. In addition, in order for prebiotics and probiotics to be included routinely in MS treatments, new studies with large samples and long follow-up periods are needed, primarily on probiotics whose activities are defined on a strain basis and on prebiotics that show the best synergistic effect.

Key words: multiple sclerosis, nutritional status, medical nutrition therapy, synbiotic, quality of life

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayım	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Multiple Skleroz	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçe	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.1.5 Tanı Kriterleri	9
2.1.6. Klinik Bulgular ve Alt Tipleri	12
2.1.7. Tedavi Yöntemleri	13
2.2. Multiple Skleroz ve Yaşam Kalitesi	14
2.3. Multiple Skleroz ve Tıbbi Beslenme Tedavisi	18
2.3.1. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Multiple Skleroz Üzerine Moleküler Etki Mekanizmaları	20
2.3.2. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Multiple Skleroz Üzerine Metabolik Etki Mekanizmaları	24
2.3.3. Besin Öğelerinin ve Besin Gruplarının Multiple Skleroz Üzerine Potansiyel Etkileri	26

2.3.4. Beslenme Modellerinin Multiple Skleroz Üzerine Potansiyel Etkileri	32
2.4. Multiple Skleroz Tedavisinde Sinbiyotiklerin Yeri	36
3. BİREYLER VE YÖNTEM	39
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	39
3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	39
3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	40
3.1.3. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi	41
3.2. Araştırmanın Genel Planı ve Tasarımı	41
3.2.1. Katılımcıların Randomizasyonu ve Bilgilerinin Kodlanması	42
3.2.3. Tıbbi Beslenme Tedavisinin İçeriği	43
3.2.2. Kullanılan Sinbiyotik ve Plasebo Ürünün İçeriği	43
3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi	44
3.3.1. Bireylerin Genel Özellikleri, Sağlık Durumu ve Beslenme Aışkanlıkları ile İlgili Bilgilerin Sorgulanması	44
3.3.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	45
3.3.3. Antropometrik Ölçümlerin ve El Kavrama Gücünün Alınması	46
3.3.4. Fiziksel Aktivite Durumunun Saptanması	48
3.3.5. Biyokimyasal Bulguların Alınması	48
3.3.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	48
3.3.7. Beck Depresyon Envanteri	49
3.3.8. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği	49
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	50
4. BULGULAR	51
4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterlerini Sağlayan ve İlk Görüşmeleri Tamamlanan Bireylere Ait Bulgular	51
4.2. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Genel Tanımlayıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular	61
4.3. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Genel Sağlık Durumlarına İlişkin Bulgular	63
4.4. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Öğün Aışkanlıkları, Beslenme Durumları ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular	66
4.5. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri ve	

El Kavrama Güçlerine İlişkin Bulgular	87
4.6. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Biyokimyasal Bulguları	94
4.7. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların EDSS Puanları ve Yaşam Kalitesi Göstergeleri	99
4.8. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Depresyon Durumu Göstergeleri	104
5. TARTIŞMA	106
5.1. Bireylerin Genel Tanımlayıcı Özelliklerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	107
5.2. Bireylerin Genel Sağlık Durumlarına Yönelik Bulgularının Değerlendirilmesi	110
5.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları, Beslenme ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	114
5.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve El Kavrama Güçlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	123
5.5. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi	127
5.6. Bireylerin EDSS Puanları, Yaşam Kaliteleri ve Beck Depresyon Envanteri Verilerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	132
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	136
6.1. Sonuçlar	136
6.2. Öneriler	140
7. KAYNAKLAR	143
8. EKLER	161
EK-1: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul Onayı	
EK-2: Tez Çalışması Orjinallik Raporu	
EK-3: Çalışma Örnekleme İçin Hesaplanan Güç Analizi Raporu	
EK-4: Çalışmada Kullanılan Anket Formu ve Çalışma Günlüğü İçeriği	
EK-5: Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Eğitim Başlıklarını İçeren Form	
EK-6: Araştırmada Kullanılan Sinbiyotik ve Plasebo Ürün Üretimine İlişkin Bilgiler	
EK-7: Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 İçeriği ve Puan Standartları	
EK-8: Biyokimyasal Bulguların Referans Değerleri	
9. ÖZGEÇMİŞ	184

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AhR	Aril Hidrokarbon Reseptörü
AI	Yeterli Alım (Adequate Intake)
ALT	Alanin Aminotransferaz
AP	Aktivatör Protein
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATC	Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
BeBİS	Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
CRP	C-Reaktif Protein
DASH	Hipertansiyonu Önlemek İçin Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
DHA	Dokosahegzanoik Asit
DRI	Günlük Önerilen Alım Düzeyi (Daily Recommended Intake)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAE	Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis)
EDSS	Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale)
FMT	Fekal Mikrobiyota Nakli
FOX P3	Forkhead Box Protein 3
GPCR	G-Protein Bağlı Reseptör
HDAC	Histon Deasetilaz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HEI-2015	Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 (Healthy Eating Index-2015)
HLA	İnsan Lökosit Antijeni

HOMA-IR	İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance)
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması Versiyon 10 (International Classification of Disease Version 10)
IFNγ	İnterferon Gama
IL	İnterlökin
İİU	İyi İmalat Uygulamaları
KİS	Klinik İzole Sendrom
kka	Kilokalori
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LXR	Karaciğer X Reseptörü
MOG	Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multiple Skleroz
MSQOL-54	Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (Multiple Sclerosis Quality of Life-54)
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi (Physical Activity Level)
PAR	Fiziksel Aktivite Oranı (Physical Activity Ratio)
PD	Programlı Ölüm Reseptörü
PMS	İlerleyici Seyreden Multiple Skleroz (Progressive Multiple Sclerosis)
PPAR	Peroksizom Proliferatör ile Aktifleştirilen Reseptör
RRMS	Ataklarla Seyreden Multiple Skleroz (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)
RXR	Retinoid X Reseptörü
TDKK	Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı
TG	Trigliserit
Th	T Yardımcı Hücre
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
Treg	T Düzenleyici
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi

ŞEKİLLER**Şekil****Sayfa****3.1. Araştırma Genel Planı****42**

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Multiple Skleroz tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler	10
2.2. Multiple Skleroz tanısı için 2017 Revize Mc Donald kriterleri	11
2.3. Multiple Skleroz’lu bireylere önerilen beslenme modelleri ve özellikleri	34
3.1. Kullanılan sinbiyotik ürün içeriği	44
4.1. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin genel özellikleri	52
4.2. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin sağlık durumlarına ilişkin özellikleri	53
4.3. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin öğün alışkanlıkları, beslenme eğitimi alma durumları ve besin tercihlerindeki değişime ilişkin bulgular	55
4.4. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin vücut ağırlıklarındaki değişim ile çatal-bıçak kullanımında zorluk yaşama durumları	56
4.5. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları ve TÜBER 2022’ye göre gereksinim karşılama durumları	57
4.6. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanı ve sınıflaması	58
4.7. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin fiziksel aktivite ve toplam enerji harcaması düzeyleri	58
4.8. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin antropometrik ölçümleri ve el kavrama gücü değerleri	59
4.9. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranlarına göre dağılımları	59
4.10. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin biyokimyasal göstergeleri	60
4.11. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin EDSS, yaşam kalitesi ve depresyon ölçeği puanlarına ilişkin bulguları	60
4.12. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların genel tanımlayıcı özellikleri	62
4.13. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların sağlık durumları	64
4.14. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların ilaç tedavileri ve besin desteği kullanma durumları	65
4.15. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların öğün alışkanlıkları	66
4.16. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların MS tanısı aldıktan sonra besin tercihlerinin değişme durumu	67

4.17.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların son 6 ayda vücut ağırlıklarındaki değişim ile çatal-bıçak kullanımında zorluk yaşama durumları	68
4.18.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların diyetle enerji ve makro besin ögesi alımları	72
4.19.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların diyetle mikro besin ögesi alımları	75
4.20.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların diyetle TÜBER 2022 referans verilerine göre enerji, makro ve mikro besin ögesi gereksinmelerini karşılama yüzdeleri	77
4.21.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanı ve sınıflaması	79
4.22.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 puanı ve sınıflaması	81
4.23.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 alt grupları değerlendirmesi	84
4.24.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların fiziksel aktivite ve toplam enerji harcaması düzeyleri	86
4.25.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların antropometrik ölçümleri ve el kavrama gücü değerleri	91
4.26.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların antropometrik ölçümleri ve el kavrama güçlerinde haftalar arasında oluşan değişimler	92
4.27.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı göre sınıflamalarına göre dağılımları	93
4.28.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların biyokimyasal bulguları	97
4.29.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların biyokimyasal bulgularında çalışma süresince oluşan değişimler	98
4.30.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların EDSS puanları ve yaşam kalitesi göstergeleri	102
4.31.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların EDSS puanları ve yaşam kalitesi göstergelerinde haftalar arasında oluşan değişimler	103
4.32.	Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Beck Depresyon Envanteri puanlamaları	105

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalığı olarak tanımlanan Multiple Skleroz'un (MS) gelişiminde, genetik, epigenetik ve immünolojik bileşenlere ek olarak, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını da içeren çevresel etmenlerin rol oynadığı belirtilmiştir (1). Hastalığın tıbbi tedavisinde kullanılan yöntemlerin yan etki riskleri nedeniyle, son yıllarda olası alternatif tedavilerin daha yakından incelenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu müdahaleler arasında yer alan tıbbi beslenme tedavisinin, MS'li bireylerin klinik durumunda, yaşam beklentisinde remisyon ve iyileşme elde etmek için basit ve nispeten düşük riskli bir potansiyel yöntem olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür. Bu doğrultuda, MS'li bireyler için terapötik rol oynayabilecek beslenme tedavileri ve bağırsak mikrobiyotası modülasyonunu da hedefleyen beslenme müdahaleleri artan bir ilgi ile araştırılmaktadır (2).

Tıbbi beslenme tedavisinin bileşenlerinin, MS'te inflamasyon, nöral koruma ve onarım üzerinde faydalı etkilerle sonuçlanan sistemik etki gösterebileceği birkaç teorik yolu olduğu belirtilmiştir. Bunlardan ilkinin, metabolik etmenler üzerindeki dolaylı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Tıbbi beslenme tedavisinin, vücut ağırlığı, kan lipid profili ve MS riskini/seyrini etkileyen diğer vasküler risk etmenleri üzerinde önemli etkileri olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, yanlış beslenme alışkanlıklarının ve bazı beslenme modellerinin engellilik riskini hızlandıran ve yaşam kalitesini düşüren morbid obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp hastalıkları gibi komorbidite riskini artırma potansiyeli olduğu bilinmektedir (3, 4).

Diğer taraftan oksidatif stresin miyelin yıkımına ve aksonal hasara yol açan inflamatuvar sürecin en önemli unsurlarından biri olduğunun keşfedilmesi ile mitokondriyal yapısal değişikliklerin ve enzim aktivitesinin reaktif oksijen türlerinin üretimi ve oksidatif hasarın artması ile sonuçlanan MS'de antioksidanlar açısından yüksek beslenme modellerinin koruyucu etkilerini anlamak üzerine yoğunlaşmıştır (2, 5). Diyetle alınan antioksidan bileşenlerin, immün inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu düzenleyerek inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltabileceği, böylece kronik

demiyelinizasyon ve aksonal hasarı önleyerek yeni lezyon oluşumu ve atakları azaltma potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmüştür (4, 5).

Son olarak, diyet ve bağırsak mikrobiyotası etkileşimlerinin, MS'te lokal inflamasyona, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda dengesizliğe ve konakçı immün disregülasyonuna neden olarak hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (6). Yüksek miktarda yağ, şeker ve hayvansal protein kaynağı tüketimi ile karakterize beslenme modellerinin, bağırsakta Bacteroidetes filumuna ait bazı patojenik bakteri türlerinde artışa yol açarak enterik inflamasyona, bağırsak bariyerinin hasar görmesine ve çapraz reaksiyonda adaptif bağışıklık hücrelerinde artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür (7). Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin kolonizasyonunu teşvik eden ve dolaylı manipülasyon olarak kabul edilen beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesinin, beslenme farkındalığının yaratılmasının ve gastrointestinal sistem hastalıkları ile sonuçlanan bağırsak disbiyozisini önlemenin, multidisipliner ekip yaklaşımı ve etkili bir beslenme eğitimi ile gerçekleştirilebileceği sonucuna varılmıştır (8).

Bağırsak mikrobiyomunun, insan vücudunda birkaç değerli işlevi yerine getirmenin yanı sıra, G-protein bağlı reseptör (GPCR) sinyal yolları, düzenleyici T (Treg) hücrelerinde histon deasetilaz (HDAC) inhibisyonu ve aril hidrokarbon reseptörü (AhR) gibi transkripsiyon faktörleri aracılığı ile anti-inflamatuvar rol oynadığı belirtilmiştir (2, 4). Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda, immün yanıt ve beyin bağırsak aksı ile distal efektör bölgeleri etkileyebilen değişiklik olarak tanımlanan bağırsak disbiyozu, bağırsak ilişkili lenfoid dokular aracılığı ile otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (6). Buna ek olarak, MS'li bireylerin genellikle bağırsak mikrobiyotalarında disbiyoz durumundan muzdarip olduğu ve mevcut verilerin, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki bir düzenlemenin, MS semptomlarının ve olumsuz etkilerinin iyileştirilmesine ve azaltılmasına katkıda bulunabileceğini gösterdiği ileri sürülmüştür (8).

Bağırsak mikrobiyotasının beyin bağırsak aksındaki rolü göz önünde bulundurulduğunda, prebiyotiklerin, probiyotiklerin, postbiyotiklerin, fekal mikrobiyota nakli (FMT) gibi terapötik işlemlerin ve farklı beslenme modelleri aracılığı ile bağırsak

mikrobiyotasını değiştirmenin anti-inflamatuar etkileri teşvik etme yetenekleri sayesinde, MS gibi hastalıklar için potansiyel olarak umut verici bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (2, 6). Bu konuda merak uyandıran çalışma alanlarından olan ve bağırsak mikrobiyotasında doğrudan manplasyon olarak değerlendirilen probiyotiklerin kullanımının, bazı hayvan çalışmalarında olumlu etkiler gösterdiği ancak bu konudaki insan çalışmalarında sınırlılık olduğu belirtilmiştir (6, 8). Tanı aldıktan sonra etkili ve verimli bir beslenme eğitimi ile birlikte fonksiyonel probiyotiklerin kullanımının, MS’li bireylerde mevcut durumu iyileştirmek için faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (8).

Günümüzde, MS’li bireylerde belirli bir tıbbi beslenme tedavisine ilişkin kesin önerilerin mevcut olmadığı ancak yüksek enerji içerikli beslenme modellerinden kaçınarak, sebze, meyve, tam tahıl ürünleri ve deniz ürünlerinden zengin bir beslenme modeli oluşturulmasının, MS’li bireylerin iyilik halinin devamlılığını sağlayacağı ve hastalık ilerlemesini yavaşlatacağı düşünülmektedir (9, 10). Akdeniz diyeti, düşük yağ içerikli Swank ya da McDougall diyeti, düşük karbonhidrat içeriğine sahip ketojenik diyet, paleolitik diyet, Wahls diyeti ve makrobesin ögesi kompozisyonunda değişiklik yapılan diyetler, MS üzerinde olumlu etkileri olabileceği ileri sürülen ve üzerine klinik çalışmaların yapıldığı başlıca beslenme modelleridir (11). Potansiyel olarak kronik inflamasyon durumunu modüle edebilmesi, bağırsak mikrobiyomu üzerinde olumlu etkiye sahip olması ve vasküler komorbiditeleri önleyebilmesi nedeniyle Akdeniz diyetinin MS’li bireyler üzerinde sıklıkla önerilen ve çalışmalara konu olan beslenme modellerinin başında geldiği gözlenmiştir. Nörolojik hasta popülasyonundan oluşmayan kohortlarda, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, çeşitliliği ve işlevinin, konak metabolizması üzerinde etkileri gösterilmiştir ancak MS hasta grubunda bu etkiye ilişkin verilerin hala yeni olduğu belirtilmiştir (6).

Sonuç olarak; tıbbi beslenme tedavisinin MS’li bireylerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve fonksiyonunu, enzim aktivitesini ve vasküler patoloji risk faktörlerini etkileyebileceği, bu nedenle tıbbi beslenme tedavisinin postprandiyal ve sistemik inflamasyonu kontrol altında tutabilecek, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyecek ve bağışıklığı destekleyecek şekilde düzenlenmesi

önerilmektedir (9, 10). Bu nedenle, bireylerin kolayca uyum sağlayacakları tedavi protokollerinin multidisipliner bir ekip tarafından oluşturulması ve diyetisyen tarafından beslenme eğitimi programlarının uygulanması ve takibinin yapılması önerilmektedir (2).

1.2. Amaç ve Varsayım

Bu çalışmada, bireylere uygulanacak tıbbi beslenme tedavisi ile tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğinin bireylerin beslenme durumları ile yaşam kalitesi ve hastalığın klinik göstergeleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Bu amaç doğrultusunda;

- Multiple Skleroz’lu bireylere verilen tıbbi beslenme tedavisi ve sinbiyotik desteğinin bireylerin beslenme durumlarına etkisinin incelenmesi
- Multiple Skleroz’lu bireylere verilen tıbbi beslenme tedavisi ve sinbiyotik desteğinin hastalığa özgü parametrelere etkisinin incelenmesi
- Multiple Skleroz’lu bireylere verilen tıbbi beslenme tedavisi ve sinbiyotik desteğinin bireylerin yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi hedeflenmektedir.

Bu çalışmada test edilecek hipotezler ise şunlardır:

1. Multiple Skleroz’lu bireylere verilen tıbbi beslenme tedavisi bireylerin beslenme durumlarını iyileştirir.
2. Multiple Skleroz’lu bireylere verilen tıbbi beslenme tedavisi hastalığın klinik seyrini iyileştirir.
3. Multiple Skleroz’lu bireylere verilen tıbbi beslenme tedavisi bireylerin yaşam kalitelerini geliştirir.
4. Multiple Skleroz’lu bireylere tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte verilen sinbiyotik desteği hastalığın klinik seyrini iyileştirir.
5. Multiple Skleroz’lu bireylere tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte verilen sinbiyotik desteği bireylerin yaşam kalitesini geliştirir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım

Multiple Skleroz, MSS'nin demiyelinizasyonu, aksonal kayıpları ve gliozisi ile karakterize, zamansal olarak farklı MSS bölgelerini etkileyebilen, farklı nörolojik bulgu ve belirtilerle seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (12).

2.1.2. Tarihçe

Sinir sisteminde otoimmün atakların görüldüğü bir hastalık olan MS, yüzyıllar boyunca, epizodik ilerleyici bir nörolojik bozulma olarak parapleji tanımının altında bir sınıf olarak yer almıştır. Multiple Skleroz'un tarihsel gelişiminin ve yapılan girişimlerin derlendiği yayınlarda, hastalıkla ilgili en eski tanımlamaların 14. yüzyıla kadar dayandığı belirtilmektedir. Hastalık, 19. yüzyılın ortalarında von Frerichs, Vulpian, Carswell gibi bilim adamları tarafından kadavralar ve hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda gelişen görüntüleme tekniklerinin kullanılması sayesinde, paraplejinin alt sınıfı olmaktan çıkartılmış, tanımlanabilir bir hastalık tablosu olarak anılmaya başlanmıştır. Ancak patolojik bulguları belirtmesine karşın, hastalığa dair herhangi bir klinik özellik kaydedilmemiştir (13, 14). Rudolf Virchow 1854'te myelin kılıfı bulmuştur. Multiple Skleroz, bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın anlaşılmasında en büyük katkıyı sağlayan Charcot, bu klinik tabloyu 'sclérose en plaques'(plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır (13, 14). Pierre Marie, 1884'de ilk kez MS'in infeksiyöz bir nedeni olabileceğini öne sürmüştür, ancak bu hipotez halen tartışmalıdır. Ardından 1920'lerin sonlarında Ranvier tarafından oligodentrositler ve ranvier düğümleri bulunmuş ve Rivers, 1935 yılında demiyelinizan hastalıkların

anlaşılmasında önemli bir adım olan deneysel otoimmün ensefalomiyeliti (EAE) tanımlamıştır. Oligoklonal bantların MS tanısında kullanımına 1960 yılında başlanmıştır. Hastalığın ilk tanı kriterleri ise 1965 yılında Schumacher tarafından belirlenmiştir. Daha sonra 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda immünsupresif tedaviler gündeme gelmiştir (15).

2.1.3. Epidemiyoloji

Multiple Skleroz epidemiyolojisi ile ilgili global düzeyde ilk araştırma, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Multiple Skleroz Uluslararası Federasyonu işbirliği ile 2008 yılında yapılmış ve 2013 yılında güncellenmiştir. Metodolojik gelişmeler ile 2020 yılında Afrika (%56) dışında DSÖ bölgesinde (Avrupa, Amerika, Güneydoğu Asya, Doğu Akdeniz, Batı Pasifik) nüfusun %85-99'unu kapsayacak şekilde yeniden çalışılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, dünyada MS hastası olan birey sayısı 2020 yılında 2013 yılına göre %30 oranında artışla 2.8 milyona (100 000 de 2.1 birey/yıl) ulaşmıştır. Araştırmaya 75 ülkeden katılım sağlanmış, MS insidansının en yüksek olduğu bölgenin Avrupa olduğu; Avrupa'yı Amerika ve Güneydoğu Asya'nın takip ettiği ve en düşük insidansın Afrika'da görüldüğü belirtilmiştir. Bu rapora göre yılda 107.000 birey yeni MS tanısı almaktadır ve bu durum her beş dakikada bir, bir yerlerde birilerinin MS tanısı aldığını göstermektedir (16, 17).

Multiple Skleroz tanısı alma yaşının en sık 20-50 yaş arasında olduğu (ortalama 32 yıl), kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görüldüğü ve 2013 yılında elde edilen verilerle tutarlı olarak en sık (%85) gözlenen MS tipinin ataklarla seyreden MS olduğu belirtilmiştir (16). Buna ek olarak, hastalığın başlangıcında ataklarla seyreden MS olan bireylerin yaklaşık %50'sinin ilk semptomlardan 10 yıl sonra ikincil ilerleyici forma dönüştüğü belirtilmiştir (18). Geç başlangıçlı MS olarak değerlendirilen 50 yaş sonrası MS tanısı alma sıklığı ise %10'un altındadır. İleri yaşlarda MS tanısı alma sıklığı üzerine yapılan bir araştırmada 50 yaş sonrası tanı alma oranı %5,01 olarak bulunmuştur. Kadınlarda daha fazla görülmesine karşın, erkeklerde görülme oranının yaş ile beraber artış eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bu hasta grubunda MS alt tipi

olarak yaklaşık yarısında ataklarla seyreden tip gözlenmesine karşın, ileri yaşlarda tanı alan MS'li bireyler ile ilgili MS'in ilerleyici formunun artış eğiliminde olduğuna dair artan bir endişe olduğu belirtilmiştir (19). Ayrıca, MS'in sıklıkla yetişkinlik döneminde çıkan bir hastalık olmasına karşın 18 yaş altında tanı alan en az 30.000 birey olduğu ve pediatrik verilerini ayrı olarak bildiren ülkelerde MS'li birey sayısının %1,5'unun bu grubu temsil ettiği bildirilmiştir (16).

Ülkemizde MS prevelansı ile ilgili geniş çapta bir çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde MS görülmesine yönelik tahminler 2020 yılı verilerine göre; 100.000 kişide 51-100 aralığında değişmektedir (17). Börü ve ark. (20), 2006 yılında İstanbul Maltepe'de MS görülme sıklığını araştırdıkları çalışmada, hastalığın prevelansını 101,4/100.000 olarak belirlemiş, bu prevelansın diğer Akdeniz ülkelerinden ve ülkemiz komşularından daha yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Ancak, ileri dönem çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilerek, ülkemizde sağlık taramalarının düzenli kaydının alınması ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin aktifleşmesi ile güncel verilerin sağlanabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmanın ardından 2010 yılında Çelik ve ark. (21), hastane kayıtlarından faydalanan Edirne ilinde MS prevelansını araştırmışlar ve 33,9/100.000 olarak belirlemişlerdir. Bu oranın Avrupa ülkelerine göre düşük, ancak Bulgaristan ve Yunanistan gibi komşu ülkelerdeki oranlara benzer olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı zamanda MS sıklığının literatür çalışmalarına paralel olarak en sık 30-34 yaş arası kadın nüfusta olduğunu saptamışlar ve cinsiyete göre görülme oranının kadınlarda erkeklerden 2.55 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda ülkemizde pek çok genetik ve çevresel farklılıktan kaynaklı şehir bazlı MS sıklığının değişebileceğini ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Karadeniz bölgesinde MS sıklığını araştıran bir çalışmada ise, ülkemizde kentlere olan göç vurgulanarak kırsal kesimlerde daha az gözlemlendiği ve görülme oranının 43,2/100.000'e çıktığı, ülkenin heterojen yapısından kaynaklı geniş çaplı çalışmaların gerekli olduğu belirtilmiştir (22). Karadeniz bölgesinde yapılan diğer çalışmalarda da MS görülme sıklığı Artvin'de 18,6/100.000, Ordu'da 55,6/100.000 ve Tokat'ta 53,2/100.000 olarak belirtilmiştir. Aynı bölgede 2018 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise, Karabük bölgesinde Karadeniz'de çalışılan diğer illere göre daha yüksek MS yaygınlık oranı gözlenmiş; bunun nedenini şehrin demir-

çelik fabrikasına olan yakınlığından kaynaklanabileceği belirtilerek çevresel faktörlere atıfta bulunulmuştur (23, 24).

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Multiple Skleroz, etiyojisinde genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin rol aldığı otoimmün bir hastalık olarak özetlenmektedir (12). Multiple Skleroz'un dünyada görülme oranlarındaki çeşitliliğinin bir nedeninin genetik faktörler olduğu düşünülmektedir. Hastaların %20'sinin aile öyküsünde MS olduğu belirtilmiştir (25). Multiple Skleroz görülme riskinin genel popülasyona göre, birinci derece akrabalarda bulunmasının %2.77, ikinci derece akrabalarda bulunmasının %0.88, üçüncü derece akrabalarda bulunmasının %0.3 oranında risk oluşturacağı belirtilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde uyum %24-30 arası bulunurken, çift yumurta ikizlerinde %3-5 oranında bulunmuştur (26, 27).

Bazı insan lökosit antijenlerinin (HLA) MS'li bireylerde, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması, genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu çalışmalarda en önemli ilişkinin 6. kromozomun kısa kolundaki DR, DQ lokusunda olduğu belirtilmiştir. Bu bölgedeki değişimler hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde etkili olabilmektedir (28). Başlıca HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2 MS'ten sorumlu gen için belirleyiciler olarak tanımlanmaktadır. En önemli ilişki HLADR2 geni ile gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine karşın en önemli ilişkinin DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ile olduğu belirtilmiştir (29, 30).

Multiple Skleroz riski değerlendirilirken genetik katkının altı çizilerek, benzer çevresel etkiler altında yaşayan etnik gruplar arasında da farklılık gösterilebilmektedir (28). Bunun yanında çevresel faktörlere maruz kalmanın zamanının da önemli olduğu, özellikle çocukluk ve adolesan dönemde risk faktörlerine maruz kalınmasının MS riskini arttırdığı belirtilmiştir. Bu yaklaşımın temelini ise, düşük ya da yüksek riskli ırklara mensup bireylerin göçü sonrasındaki hastalık görülme sıklıklarındaki değişim oranlarına yönelik gözlemler oluşturmaktadır. Soy özelliğine göre düşük risk grubunda olan biri adolesan dönem öncesinde göç ettiği yerdeki riski taşıırken, adolesan dönem sonrasında göç eden birinin ise soy özelliğini taşımaya devam ettiği belirtilmiştir (31). Multiple

Skleroz'un görülme oranının yüksek olduğu Kanada'da yapılan diğer bir çalışmada ise, Kasım ayında doğanların Mayıs ayında doğanlara göre daha yüksek riske sahip oldukları belirtilmiş, anne karnında çevresel etmenlere maruz kalmanın önemi vurgulanmıştır (32). Multiple Skleroz ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerden sigara kullanımı, D vitamini eksikliği ve viral enfeksiyonların epigenetik mekanizmalar yolu ile hastalığı tetikleyebileceğine dair görüşler de bulunmaktadır (33).

Yaşanan bölgenin konumu dışında, majör olarak hijyen hipotezi ve Epstein-Barr virüsü, sigara kullanımı, çocukluk çağı obezitesi ile düşük D vitamini düzeyleri başlıca çevresel etmenler olarak tanımlansa da; travma, stres, aşılama, tifo, çiçek hastalığı, İnsan Herpes Virüsü-6, su çiçeği, klamidy ve diğer enfeksiyonlar, eğitim düzeyinin yüksek olması, düşük östrojen seviyeleri, vitamin yetersizlikleri, güneş ışığına yetersiz maruziyet, kozmik ışınlar, evcil hayvan beslemek, yanlış beslenme alışkanlıkları ve toksisiteye maruz kalmak, MS patogeneğinde yer alan proinflamatuvar T yardımcı hücre (Th) 1 yanıtını anti-inflamatuvar Th 2 yanıtına kaydırabilecek çevresel faktörler olarak değerlendirilmektedir (34, 35).

2.1.5. Tanı Kriterleri

Multiple Skleroz tanısında öykü ve muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte, birçok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testleri büyük önem taşımaktadır. Tablo 2.1'de MS tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler verilmektedir.

Tablo 2.1. Multiple Skleroz tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler (36).

<i>Birincil testler</i>
I. Kan tetkikleri
II. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)
III. Beyin Omurilik Sıvısı analizleri
<i>İkincil Testler</i>
I. Uyandırılmış Potansiyeller (Görsel, somatosensoryal)
II. Optik Koherens Tomografi
III. Ürodinami
IV. Nörokognitif testler
<i>Diğer Testler</i>
I. Biyopsi (Deri, Lenf nodülü, beyin-leptomeninks, diğerleri)
II. Angiografi (serebral, fluorescein, MRG)
III. Elektrofizyoloji (Sinir iletimleri, Elektromiyografi)
IV. Akciğer grafisi (hiler adenopati)
V. Diğerleri (Schirmer testi, tükürük bezi sintigrafisi, SPECT -Single Photon Emission Computerized Tomography-, Kveim testi, Gallium scan gibi)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kesin MS tanısının alınmasını sağlayacak patognomik bir klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı için yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır (36). Tablo 2.2’de 2017 yılında Uluslararası MS Panelinde Mc Donald Kriterleri’nin güncellenmiş ve tanı kriterleri klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile desteklenmiş hali verilmiştir (37). Özellikle 11 yaş ve üstü çocuklarda 2010 kriterlerinin kullanımının uygun olduğunu gösteren birçok çalışma olmakla birlikte, panel 2017 kriterlerinin akut dissemine ensefalomyelit kliniği ile başvuran çocuklara uygulanmamasını önermektedir. Yine 60 yaş üstü bireylerde bu kriterlerin dikkatle kullanılması önerilmektedir (36).

Tablo 2.2. Multiple Skleroz tanısı için 2017 Revize Mc Donald kriterleri (37).

Atak	Objektif Klinik Bulgulu Lezyon Sayısı	MS Tanısı İçin Gerekli Ek Veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	Merkezi sinir sisteminde farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya manyetik rezonsans görüntüleme ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek klinik atak veya manyetik rezonsans görüntüleme ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya manyetik rezonsans görüntüleme ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya Beyin omurilik sıvısı-spesifik oligoklonal band ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin ikisi *MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal ve infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon *Spinal kortta ≥2 lezyon *Beyin omurilik sıvısı spesifik oligoklonal band varlığı

- a. Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin manyetik rezonsans görüntüleme tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve manyetik rezonsans görüntüleme bulguları olanlarda, tipik klinik izole sendrom olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord manyetik rezonsans görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanımlar göz önünde bulundurulmalıdır.
- b. Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dokümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü inflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.
- c. Manyetik rezonsans görüntülemede alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.
- d. Manyetik rezonsans görüntülemede zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen manyetik rezonsans görüntülemede kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip manyetik rezonsans görüntülemesinde ilk manyetik rezonsans görüntüleme (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.
- e. Beyin omurilik sıvısı-spesifik oligoklonal band varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

2.1.6. Klinik Bulgular ve Alt Tipleri

Multiple Skleroz'da demyelinize plakların yerleşim bölgeleri ile ilişkili olarak nörolojik fonksiyon bozuklukları çeşitlilik göstermekte ve MSS'de birden fazla ve farklı bölgenin lezyonuna ait klinik belirtiler görülmektedir (27). Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif belirtiler sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amiotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır (36).

Multiple Skleroz'da, nörolojik engellilik durumunun ve ilerleyişinin belirlenmesi için Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) kullanılmaktadır. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği ile nörolojik engelleri nedeniyle kısıtlanan her hastanın maksimum fonksiyonel düzeyini ölçmeyi amaçlanmıştır ve klinikte hastalık evresinin takibi için kullanılaben yaygın ölçektir (36, 38).

Multiple Skleroz hastalığının klinik alt tipleri son olarak 2013 yılında toplanan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Multiple Skleroz Derneği, Multiple Skleroz'da Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi ve Multiple Skleroz Avrupa Tedavi ve Araştırma Komitesi tarafından ele alınmış ve klinik izole sendrom, relapsing MS, progresif MS olarak güncellenmiştir. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MRG'de lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması hastalığın alt seyirlerini belirlemede önem kazanmıştır (39).

Klinik izole sendrom (KİS): Multiple Skleroz tanısı almamış bir hastada MS hastalığını düşündürecek ilk klinik epizodu ifade eder. Akut veya subakut başlangıçlı, 2-3 hafta içinde pik yapan, en az 24 saat süren, hastada ateş ve enfeksiyonun eşlik etmediği bir anda MSS'nin inflamatuvar demiyelinizan durumunu yansıtan klinik durumdur (40).

Ataklarla seyreden MS (RRMS): Multiple Skleroz tanısı alan bireylerin %85'inde hastalık RRMS fenotipi olarak yani tekrarlayan düzelen seyirli olarak başlar. Hastaların %40'ında omurilik, %20'sinde optik sinir, %10-20'sinde beyin sapı etkilenir

ve etkilendiği lokalizasyona göre klinik bulgu verir. Ataklar arasında hastalıkta kötüleşme görülmez. Hastanın bir atağında oluşan bulgu sonraki ataklarda da ortaya çıkabilir. Ataklar sonrası iyileşme tam olabilir veya nörolojik sekelle sonuçlanabilir (40).

İlerleyici seyreden MS (PMS): Hastalık seyri sırasında özür lülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özür lülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir ilerleme gözlenebilir, iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir. Dört alt başlıkta gruplanmıştır:

- Aktif, ilerleyici
- Aktif, ilerlemeyen
- Aktif olmayan, ilerleyici
- Aktif olmayan, ilerlemeyen (stabil hastalık)

Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da özür bırakan atakların olduğu ve/veya MRG T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Benign MS ise, ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS puanları ≤ 3 olan bireyler benign MS olarak kabul edilir (36).

2.1.7. Tedavi Yöntemleri

Multiple Skleroz tedavisinde etkili ve erken tedavide hedef, kanıta dayalı hastalık aktivitesinin bulunmama halidir. Bu durum atak tekrarı, engellilikte ilerleme ve yeni MRG aktivitelerinin olmaması olarak üç kriterle desteklenmektedir (41).

Avrupa Tıbbi Ajansı ve Birleşmiş Milletler Gıda ve İlaç İdaresi önerileri doğrultusunda, hastalığın tıbbi tedavisinde sıklıkla interferon beta 1a, interferon 1b, glatiramer asetat, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat, kladribin ve alemtuzumab gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bunun yanında azatioprin, siklofosfoamid, metotreksat ve rituksimab gibi doğrudan hastalığı tedavi edici olmayan ancak dolaylı yoldan hastalık üzerinde etkisi olan ilaçlar da kullanılabilir (42).

Multiple Skleroz'un inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya önceden var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Atak tedavisinde sıklıkla metilprednizolon, ACTH preparatları ve plazmaferez uygulamaları kullanılmaktadır (43).

2.2. Multiple Skleroz ve Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, bireylerin fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik halinden memnuniyetlerini ölçer. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, bireyin bakış açılarına ve fiziksel, zihinsel ve sosyal sağlıkları gibi hayatlarının çeşitli alanlarında nasıl hissettiklerine dayanır ve genellikle çeşitli ölçekler kullanılarak ölçülür. Multiple Skleroz'lu bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmenin, MS'in yönetiminde önemli olduğu kabul edilmiştir (44).

Multiple Skleroz'un kronik bir hastalık olmasının yanı sıra hastalık semptomlarının ve kullanılan tedavilerin yan etkilerinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği belirtilmiştir (45-47). Bunun nedeninin, özellikle duygusal iyilik halini bozarak sosyal hayatlarında ve günlük aktivitelerinde yaşadıkları olumsuzluklar olduğu ileri sürülmektedir. Hastalığın erken evrelerinde kısıtlanma ileriki dönemlere oranla daha az olduğundan, bireyler nispeten kendilerini sağlıklı hissettikleri için bu dönemde yaşam kalitesindeki değişimi tahmin etmek güç olsa da, açıklanamayan belirtiler tanıdan sonraki evrede anksiyeteyi arttırmakta ve bu durum, ileriki dönemlerde yaşam kalitesindeki azalmanın belirginleşmesine zemin hazırlamaktadır (46). Bu hasta grubunda özellikle yaş, cinsiyet, eğitim, medeni hal, sosyoekonomik durum gibi sosyodemografik etmenler ile engellilik durumu, sosyal destek, bilişsel performans, depresyon ve yorgunluk yaşam kalitesini etkileyen önemli etmenler olarak tanımlanmıştır (45, 47). Bunun yanında; halsizlik, ağrı, görmede zorluk, güçsüzlük, baş dönmesi, yürüme ve denge problemleri, vertigo, spastisite, hareketliliğin azalması, cinsel fonksiyonlarda azalma, uyku bozuklukları, mesane ve bağırsak disfonksiyonu, konuşma ve yutma bozuklukları, bilişsel işlev bozuklukları ile azalmış sosyal etkileşim ve bakım vericiye artan bağımlılık durumları gibi fiziksel ve psikolojik durumlar da

sağlığa ilişkin yaşam kalitelerini azaltmakta ve komorbid hastalık gelişimi ile beraber anılmaktadır (48-51).

Multiple Skleroz'da komorbidite yüksektir ve en sık görülen komorbiditeler arasında depresyon ve anksiyete gibi ruh sağlığı bileşenleri ile hipertansiyon, hiperlipidemi ve kronik akciğer hastalığı gibi tanılar yer alır (45). Komorbiditelerin, özürllülüğün ilerlemesini olumsuz yönde etkilediği ve bireylerde akranlarından daha genç yaşlarda artrit, katarakt, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi yaşlanma ile ilişkili hastalıkları geliştirdiği gösterilmiştir (48).

Multiple Skleroz'lu bireylerde sağlığa ilişkin yaşam kalitesinin komorbidite ile olan ilişkisini araştıran bir çalışmada, sağlığa ilişkin yaşam kalitesi üzerinde direkt olarak mütevazı bir etkiye sahip olmasına karşın fiziksel komorbiditenin, depresyon, anksiyete ve yorgunluk semptomlarını kötüleştirdiği ve bu durumun hastanın yaşam kalitesini dolaylı yoldan etkilediği belirtilmiştir (45). Multiple Skleroz epidemiyolojisi üzerine çalışılan bir derlemede ise, MS'li bireylerin mortalitelerinin sağlıklı bireylere oranla yüksek olduğu ve MS varlığı ile beklenen yaşam süresinin 6-14 yıl azaldığı belirtilmiştir. Mortalitenin %50-70 oranında MS ile ilişkili olduğuna değinilmiştir. Multiple Skleroz dışında en sık gözlenen mortalite nedeninin enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu ileri sürülmüştür (52). Nörolojik problemlerin azaltılmasına yönelik tedavilerin tamamlayıcısı olarak, özellikle depresyon, anksiyete, yorgunluk ve fiziksel komorbiditelerin de içinde yer aldığı diğer faktörleri hedef alan bütünsel müdahalelerin, sağlığa ilişkin yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme gösterebileceği sonucuna varılmıştır (45).

Yaşam tarzına yönelik önerilerin sağlıklı davranışları ve yaşam kalitesini destekleyebileceği belirtilmiştir. Bu müdahalelerin çoğu, farklı beslenme modelleri, besin destekleri, fiziksel aktivite, stres kontrolü ve sigara içme dahil olmak üzere fiziksel ve duygusal esenliğe odaklanan kapsamlı bir sağlık ve refah yaklaşımına dayanmaktadır. Düşük maliyetli bu alternatif tedavilerin, bireylere, onların bakım vericilerine ve halk sağlığı sistemine sayısız fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (53-55).

Yaşam tarzına yönelik faktörlerin düzenlenmesinin MSS üzerinde olumlu pek çok etkisi olduğu bilinmektedir. Vasküler sistemi desteklemek adına düzenli fiziksel

aktivite ve egzersiz programları, obezite kaynaklı inflamasyonun önüne geçmek için ağırlık kontrolü, bilişsel ve nörogelişimsel pek çok hasarın önüne geçmek için alkol ve sigaradan uzak durulması ile kaliteli uyku prensibi, MS etiyolojisinde de önemli bir etkiye sahip olduğu bilinen D vitamini düzeyinin yeterli olması, inflamasyonu azaltıcı beslenme önerileri ile sağlıklı beslenme, ortam ısisına bağlı ağrı ve semptom yönetimini azaltmak için uygun iklimlendirme koşulları, bilişsel fonksiyonları uyarıcı sosyal bir yaşam tarzı, MS başta olmak üzere diğer nörolojik hastalıklarda da sıklıkla bahsi geçen yaşam tarzı değişiklikleri olarak tanımlanmıştır (50).

Düzenli egzersiz programları, MS'li bireylerde fiziksel aktivite düzeyi, denge, kuvvet, duygusal durum, yorgunluk gibi bazı semptomların hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından yararlı bir müdahale olarak kabul edilmiştir (44, 56). Multiple Skleroz'lu bireylerde egzersiz ve yaşam kalitesi arasındaki olası ilişkiyi araştıran bir meta-analiz çalışmasında, farklı egzersiz türlerini ve bunların yaşam kalitesinin çeşitli alanları üzerindeki etkilerini araştırmak yerine genel bir yaşam kalitesi puanına odaklanıldığı belirtilmiştir (44). Denetimli egzersiz eğitiminin, MS'li bireylerde daha iyi bir zindelik, hareketlilik ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile sonuçlandığını gösteren önemli kanıtlar bulunduğu belirtilmiştir (57).

Dayanıklılık egzersizi, direnç egzersizi ve her ikisinin kombinasyonu, deneysel çalışmalarda MS üzerine etkileri en çok araştırılan ana egzersiz kategorileridir (44). Egzersizin, özellikle MS'in tüm tiplerinde kardiyorespiratuar fitnessin mobilite, hastalık semptomları, kognitif performans ve MRG'de görülen beyin yapısında, vücut kompozisyonunda, günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabileceği belirtilmiştir (53). Bunun yanında MS'e bağlı ortaya çıkan kas zayıflıkları, kas tonusu artışı, denge bozukluğu gibi semptomların yönetimi için, rehabilitasyon sürecinde verilmiş olan "bireye özel" egzersiz programına devam etmeleri önerilmektedir. Ayrıca yürüme, su içi egzersizler, sabit bisiklet ve günlük yaşam içerisinde yer alan aktivitelerin de faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Multiple Skleroz'lu bireyler için fiziksel aktivite eğitiminin, haftada 2-3 gün 2 kez 10-15 dakika veya yapabiliyorsa 20-30 dakika maksimal kalp hızının %65-75'i olacak şekilde planlanması önerilmektedir. Bunun yanında, aktiviteler öncesinde ısınma ve sonrasında

soğuma periyotları uygulanmasının, yaralanma riskini azaltacağı da öneriler arasında yer almaktadır. Aktivite ortamının uygun şekilde havalandırılması ve yaklaşık 23°C olması, açık havada yapılan yürüyüş gibi aktivitelerin akşam saatlerinde yapılması ve su içi egzersizler için önerilen su sıcaklığının 27-29°C arasında olması gerektiği belirtilmiştir (58).

Lysandropoulos ve Havrdova'ya (49) göre, MS'li bireylerde yaşam kalitesini etkileyen ilk kritik parametreler arasında MS 'etiketi' yer almaktadır. Hastalığın tanısı sırasında, birçok hastanın hemen bir tekerlekli sandalyede kendilerini görselleştirdiği, bu nedenle MS hastalığının sürekli duygu değişimlerine maruz kalınan bir yolculuk olarak da tanımlanabileceğini belirtmişlerdir.

Depresyon, MS'li tüm popülasyonun yarısını etkileyen, MS'li popülasyonda en sık görülen duygu durum bozukluğudur ve sağlığa bağlı yaşam kalitesinin azalmasında en önemli etken olarak gösterilmiştir (48). Multiple Skleroz'lu bireylerde sağlık endişesi ve anksiyeteyi araştıran bir çalışmada, sağlığına dair endişesi olan RRMS'li bireylerin fiziksel yetersizlikten bağımsız olarak sağlık endişesi olmayan bireylere göre daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları gösterilmiştir (59). Buna ek olarak Koçer ve ark. (46), 2011 yılında fiziksel engellilik, depresyon ve yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, MS tipi veya hastalık süresinden bağımsız olarak depresyon varlığı ve yüksek depresyon puanının yaşam kalitesini etkileyen bir etmen olarak dikkat çektiğini, bu nedenle MS'li bireylerin takibinde depresyonun değerlendirilmesi ve tedavisinin yaşam kalitesinde olumlu katkıları olacağını ileri sürmüşlerdir.

Duygusal iyilik hali duyguların sürekli olarak farkındalık, ifade ve yönetimi olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda, tüm öz değerlendirmelerin gerçekçi olmasını, hayata ve benliğine olumlu bir yaklaşım sergilemesini içerir. Duygusal iyileşme müdahalelerinin, bireyin kendi kendine ve yaşamında iyimser bakışlar, öz farkındalık, stres yönetimi ve farkındalık eğitimi gibi çeşitli bileşenleri içerebileceği ileri sürülmüştür. Ataklarla seyreden MS'li bireylerde daha fazla farkındalığa sahip olmak, daha düşük psikolojik stres, daha fazla esneklik ve daha iyi baş etme becerilerinin, genel yaşam kalitesi ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (53). Multiple Skleroz'lu bireylerde psikolojik

yaklaşımlar olarak; bilişsel davranışsal tedavi, farkındalık temelli eğitim, gevşeme eğitimi, kabul ve tahammül eğitimi ve destek grupları üzerine yoğunlaşmaktadır (49).

Yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik çalışmaların yoğunlaştığı diğer bir yöntem ise hastalığa özgü beslenme önerilerini içermektedir (53). Multiple Skleroz'lu bireylerin, diyetlerinin enerjilerinin normal olmasına karşın düşük karbonhidrat ve yüksek yağ alımı gibi makro besin ögesi dengesizlikleri ile ilişkilendirilen abdominal obezite, yüksek beden kütle indeksi (BKİ), yüksek bel-kalça ve/veya bel-boy oranları, daha yüksek yağ yüzdesine sahip olduğu belirtilmiştir. Bu durumun MS patogenezi ile ilişkili olan yüksek serum interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve leptin düzeyleri ile proinflamatuvar bir duruma yol açtığı ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Bu görüşün uzun zamandır gündemde olmasına karşın, çok az yüksek duyarlıklı çalışma yapılabildiği belirtilmiştir (55).

Multiple Skleroz'lu bireylere özel beslenme önerileri, makro besin ögesi tüketiminde değişimler ya da özel besin/besin ögesi desteklerini içermektedir (53). Günümüzde, MS'li bireylere özgü belirli bir tıbbi beslenme tedavisi planına ilişkin kesin öneriler mevcut değildir. Bununla birlikte, klinik ve deneysel çalışmalar, genel olarak sağlıklı yaşam tarzıyla birlikte yeterli ve dengeli bir beslenme tedavisinin, MS'li bireyler için yaşam kalitesi, yorgunluk, depresyon ve çeşitli klinik parametrelerde bir iyileşme sağlayabileceğine dair dolaylı kanıtlar sunmaktadır (10, 60, 61).

2.3. Multiple Skleroz ve Tıbbi Beslenme Tedavisi

Beslenme insanın gelişimi, davranışı, sağlığı ve yaşam süresini etkileyen önemli bir çevresel faktördür (62). Günümüzde özellikle geleneksel tedavinin yetersiz etkisi veya yan etkileri nedeniyle, MS'li bireylerin %34'ünün özel bir beslenme programı uyguladığı, %52'sinin ise besin desteği kullanma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (63).

Multiple Skleroz gelişiminde pek çok çevresel faktör etkin olmasına karşın, aşağıda sıralanan nedenler doğrultusunda beslenme ile olan ilişkisi daha dikkat çekici hale gelmiştir (9).

Coğrafi dağılım ve göç etkisi: MS prevelansı, sedanter yaşam tarzı, doymuş yağ asitlerinden zengin yüksek enerjili beslenme modelinin mevcut olduğu ve güneş ışığına

daha az maruz kalan Batı ülkelerinde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu durumun D vitamini düzeylerini etkilediği; bölgenin bulunduğu enlemin özellikle MS prevelansında etkili bir faktör olduğu belirtilmiştir (9, 64). Bunun yanında 15 yaşından önce MS insidansı yüksek olan bir bölgeden insidansı düşük olan başka bir yere göç ile düşük risk ilişkilendirilirken, bu yaştan sonraki göçün risk düzeyini değiştirmediği; bu durumun bulaşıcı veya toksikolojik çevresel faktörlerden ziyade beslenme ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür (9).

Mevsimsel değişkenler: İlkbaharda doğan bireylerde sonbaharda doğan bireylere göre MS görülme oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durum hamilelik döneminde beslenmenin hücresele düzeyde fetal gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (65). Bir çalışmada 2,9 yıl boyunca besin tüketimleri takip edilen bir gebe grubunda yaz mevsiminde çinko, selenyum, beta karoten ve C vitamini düzeylerinin gebelerde yetersiz olduğu bildirilmiş, doğumu ilkbahara denk gelen gebeler için gebeliğin başlangıcının yaz dönemine rastlamasının MS riski ile ilişkilendirilebileceği sonucuna varılmıştır (66).

Yanlış beslenme alışkanlıkları ve beslenme ile ilişkilendirilen diğer hastalıklarla olan benzerliği: Hastalığın yüksek hayvansal yağ, yüksek şeker ve rafine karbonhidrattan zengin beslenme modeli ve postprandiyal inflamasyonla ilişkilendirildiği, ayrıca bu tarz beslenme şeklinin sıklıkla gözlemlendiği Batı ülkelerinde MS sıklığının artışı arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Diğer taraftan MS ve inflamatuvar bağırsak hastalığında glatiramer asetat gibi benzer tedavilerin olumlu etki gösterdiği ve MS'li bireylerde inflamatuvar bağırsak hastalığı görülme oranında giderek artış olduğu bildirilmiştir (9).

Obezite, yüksek yağ kütlesi ve yüksek BKİ değeri: Artmış santral adipozitenin otoimmüniteyi tetikleyebilen düşük dereceli bir kronik inflamatuvar durum ile ilişkilendirildiği; bu nedenle özellikle çocuklukta veya genç erişkinlikte görülen yüksek BKİ ve yağ kütlesi ile obezitenin ileriki yaşlarda MS gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yirmi yaşından önce yüksek BKİ değeri MS riskini 2 kat arttırdığı belirtilmiştir. Buna ek olarak, obezite ve artmış yağ kütlesinden kaynaklı bağırsak mikrobiyotası ve bariyer bütünlüğündeki değişikliklerin, sistemik inflamasyonu

artırabileceği ve sağlıklı immün-nöroendokrin etkileşim ve işlevler ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir (9, 65, 67).

Temel olarak beslenmenin iki ayrı yoldan MS'li bireyler ile ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki tıbbi beslenme tedavisinin enzim ve transkripsiyon faktörleri ile nükleer reseptörlerini etkileyebileceği yönündeki görüştür. Bu etkinin katabolizmaya veya anabolizmaya yönelik hücrel metabolizmanın spesifik modifikasyonlarını tetikleyebileceği ve vücudumuzdaki inflamatuvar ve otoimmün tepkileri modüle edebileceği belirtilmiştir. Diğer taraftan beslenme modellerinin ve yaşam tarzının intestinal mikrobiyotada yarattığı değişikliklerin bağırsak mikrobiyotasının sorumlu olduğu metabolik fonksiyonları, immün sistemi ve inflamasyonu etkilediği; bu durumun sistemik inflamasyona ve MS gibi inflamatuvar hastalıklara zemin hazırlayabileceği ileri sürülmüştür (9).

Bir diğer ilişki ise, beslenmenin metabolik faktörler aracılığı ile olan dolaylı etkisidir. Tıbbi beslenme tedavisinin; MS riski ve hastalık seyrini etkileyebilen vücut ağırlığı, kan lipid profili, vasküler risk faktörleri üzerinde önemli etkileri olabileceği bilinmektedir (4). Özellikle obezite, hiperlipidemi, kalp hastalıkları ve diabetes mellitusun MS'li bireylerde sıklıkla gözlenen vasküler hastalık faktörleri olduğu belirtilmiştir (62). Komorbidite koşulları, hastaneye daha sık gidilmesi nedeniyle erken MS tanısı alması ile pozitif ilişkide bulunmasının yanı sıra kardiyometabolik risk faktörlerine sahip olan bireylerin MS tanısı alma sırasında daha yüksek oranda engelliliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, vasküler komorbiditenin düzeltilmesinin MS'li bireylerde sağlığı geliştirici etkisi olduğu düşünülmektedir (62).

2.3.1. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Multiple Skleroz Üzerine Moleküler Etki Mekanizmaları

Hastalığı modifiye edici yöntemlerin çoğu hastalığın ilerleyişini yavaşlatmasına ve remisyon süresini uzatmasına karşın, nörodejenerasyonu durduramamaktadır. Merkezi sinir sisteminde inflamasyonu azaltan, oksidatif stresi baskılayan ya da mitokondriyi koruyucu tıbbi beslenme tedavisi bileşenlerinin, kronik demiyelinizasyonu

ve aksonal/nöronal hasarı azaltacağı, diğer taraftan remiyelinizasyon ve sinirlerin düzelmesinde etkisi olacağı düşünülmektedir (4).

Diyetle alınan besinler metabolizmada, temel düzenleyici enzimlere doğrudan bağlanma (allosterik modülasyon); genel olarak enzimlerin veya proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları (proteolitik bölünme veya enzim fosforilasyonu, glikozilasyon, metilasyon, asetilasyon) ve enzim/protein ekspresyonunu etkileyen transkripsiyonel düzenlemenin modifikasyonu olarak üç ana mekanizma ile hücre aktivitesi üzerinde etkilidirler (7).

Metabolizmada anabolik ve katabolik süreçler, hücrelerin çevrelerindeki besin değişikliklerine adapte etmelerini sağlayan özel sensörler tarafından belirlenir ve metabolizmalarını katabolik veya anabolik yollara kaydırır. Bu sensörler ligand bağımlı, çok alanlı nükleer reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve enzimlerdir. Lipitlerin, kolesterol türevlerinin, glikozun, vitaminlerin, hormonların veya antioksidanların bağlanmasıyla, transkripsiyon faktörleri DNA'ya bağlanır ve gen ekspresyonunu ve besin metabolizmasını düzenler (7).

En önemli metabolik nükleer reseptörler arasında, peroksizom proliferatör ile aktiveleştirilen reseptörler (PPAR) ve karaciğer X reseptörleri (LXR) bulunur. Moleküler düzeyde, metabolizma ve inflamasyon arasındaki bağlantılar nükleer reseptörler PPAR ve LXR tarafından düzenlenmektedir. Her ikisi de aktif heterodimerler oluşturmak için retinoid X reseptörü (RXR) izotipleri α , β , γ ile rekabet eder ve yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Enerji homeostazı ve metabolik hastalıkların düzenleyicileri olarak rollerinin yanı sıra, PPAR ve LXR izotipleri de inflammatuar yollarda ve immünolojik düzenlemede önemli bir role sahiptir. Peroksizom proliferatör ile aktiveleştirilen reseptörler; Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) ve aktivatör protein (AP)-1'i baskılayarak anti-inflammatuar etkiler sergiler ve inflammatuar gen ekspresyonunu baskılayarak metabolik ve inflammatuar sinyalleşmeyi düzenleyebilir. Peroksizom proliferatör ile aktiveleştirilen reseptörler, LXR ve besin öğeleri arasındaki bağlantı, hücrelerin beslenme durumundaki değişikliklere nasıl cevap verdiğini ve enerji dengesini nasıl düzenlediğini açıklar. Bu bağlantı ayrıca, besinlerin kronik inflammatuar hastalıkların seyrini nasıl etkileyebileceğini anlamak için moleküler anahtardır (7, 68).

Multiple Skleroz'da, inflamasyon ve otoimmünitede yer alan transkripsiyon faktörleri (AP-1 ve NF-kB) aktive olur ve birkaç pro-inflamatuar genin ekspresyonunu ve pro-inflamatuar moleküllerin üretimini uyarır. Peroksizom proliferatör ile aktiveleştirilen reseptör/RXR kompleksinin, NF-kB ve AP-1'i baskılayarak inflammatuar gen ekspresyonu üzerinde sıkı bir kontrol sağlayarak inflammatuar gen ekspresyonunu baskıladığı, bu durumun metabolik ve inflammatuar sinyal üzerindeki bütünleştirici etkisinin MS'te besinlerin inflammatuar süreçte aktif olduğunun göstergesi olabileceği belirtilmiştir (68).

Tıbbi beslenme tedavisi ve MS ile ilgili üzerinde çalışılan diğer bir teori ise, direk diyetle alınan yiyeceklerin ya da sindirilen yiyeceklere tepki olarak üretilen bağırsaktaki metabolitlerin mikrobiyotayı değiştirmesi ile hastalığı etkileyebilmesidir (4). Bağırsak mikrobiyomu; beslenme, fiziksel aktivite, stres, ilaçlar, yaş gibi pek çok değişkenden etkilenebilmektedir (9). Bağırsaklarda daha az mikrobiyal çeşitlilik (daha az *Bacterioidetes filumu*) ve proinflammatuar türlerin (daha fazla *Actinobacteria*, *Bifidobacteria* ve *Streptococcus*) aşırı kolonizasyonu ile karakterize edilen disbiyozisin MS'li bireylerde kan-beyin bariyerinde iltihaplanmayı şiddetlendirdiği gösterilmiştir (69). Yaşam tarzı ve beslenmenin bağırsak mikrobiyotasındaki değişimini gözlemlemenin en basit yollarından bir tanesi, bağırsakta bulunan iki baskın filumun (*Bacterioidetes* ve *Firmicutes*) oranını saptamak olarak gösterilmiştir. *Bacterioidetes/Firmicutes* oranının artmasının, diyetin kompleks karbonhidratlardan oluşmasının bütirat üretimini arttırmak yolu ile proinflammatuar süreçleri baskıladığı, batı tarzı beslenme modelinin ise bu oranı düşürerek bağırsak ve metabolizmada daha patojenik bir yapı oluşturduğu ileri sürülmüştür. Bu oranın düşmesinin, bağırsak endotoksinlerinin/lipopolisakkaritlerin artmasına ve kronik inflamasyona neden olduğu gözlenmiştir. Bunun yanında bağırsak geçirgenliğinde bozulmalara yol açan lipopolisakkaritlerin plazma düzeylerinin 200 pg/ml'nin üzerine çıkmasının gluten ve gliadine karşı MS'li bireylerde de gözlenen hassasiyetle sonuçlanabileceği belirtilmiştir (9). Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasını hedef alan doğru beslenme alışkanlıklarının MS'li bireylerde yorgunluğun hafiflemesi ve fiziksel performansta iyileşme gibi olumlu etkileri olabileceği ileri sürülmektedir (9, 70).

Ayrıca, bağırsak bakterilerinin ürettiği metabolitler olarak kısa zincirli yağ asitlerinin de anti-inflamatuar ve immünomodülatör rolleri nedeniyle, MS’de etkili olabilecekleri belirtilmiştir (71, 72). Sinir sistemi ve otoimmün hastalıklar ile bağırsak mikrobiyotası kaynaklı kısa zincirli yağ asitlerinin ilişkisi üzerine çalışılan derlemelerde; MS’li bireylerde de diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde azalmış bağırsak bakterileri nedeniyle kısa zincirli yağ asitlerinin azaldığı ve bu durumun propiyonat, bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin eklenmesi ile ters çevrilebilecek Treg hücre fonksiyonunun azalmasına yol açtığını ileri süren çalışmalar olduğuna değinilmiştir (71, 72).

Doğrudan diyetle ya da bağırsak bakterileri tarafından belirli besinlerin yenilmesine yanıt olarak üretilen metabolitlerin ortak mekanizmalar yoluyla etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bu teorinin oluşmasında birden fazla mekanizmanın sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. G-protein bağlı reseptör sinyalizasyonunun yanı sıra HDAC inhibasyonu yolu ile gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesi ve AhR üzerindeki etkileri, üzerinde yoğunlaşılan yolaklardır. Multiple Skleroz ile ilgili olarak GPCR alt grubundan GPCR120 alfa linolenik asit (n-3) yağ asitlerini, GPCR35 triptofan metabolitlerini ve GPCR43 kısa zincirli yağ asitlerini tanıyarak, β -arrestin-2 aracılığı ile NF- κ B'nin baskılanmasını ve diğer anti-inflamatuar etkilerin ortaya çıkmasını tetikleyebileceği belirtilmiştir (4).

Epigenetik mekanizmalar üzerine kurulan görüş daha çok HDAC inhibitörlerinin forkhead box protein (FOX) 3 ekspresyonunu ve FOXP3+Treg hücre sayısını arttırarak anti-inflamatuar etkiyi arttırdığı yönündedir. Buna ek olarak, bütirat ve diğer kısa zincirli yağ asitlerinin de HDCA inhibitörü oldukları ve bu nedenle bu diyet metabolitlerinin de MS ile ilişkilendirilebileceği ileri sürülmüştür (4).

Aril hidrokarbon reseptörü, bir transkripsiyon faktörüdür ve aktivasyonu, doğal ve adaptif immün sistemler üzerindeki çeşitli anti-inflamatuar etkiler ile ilişkilidir. Özellikle MS için uygun olan diyet kaynaklı metabolitlerin, kan-beyin bariyerini geçebileceği ve MSS'de hedeflenmiş astrositler üzerinde AhR'yi aktive edebileceği belirtilmiştir. Multiple Skleroz ile ilgili en iyi karakterize edilmiş AhR agonistleri, triptofan ve metabolitleridir. Flavonoidler ayrıca AhR agonistleri olarak da hareket

edebilirler. Bu metabolitlerin bazıları diyetle alınırken bazıları ise bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilmektedir. Mikrobiyotada beslenmeden kaynaklanan bu değişimlerin immün sistemi etkilediği ve mezenterik lenf nodüllerindeki T hücre farklılaşmasını etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Mikrobiyotayı doğum yolu, anne sütü alımı, enfeksiyonlar, antibiyotikler gibi pek çok etkenin etkilediği bilinmesine karşın, bu konudaki en uzun süreli etki beslenme tarafından sağlanmaktadır. Bu nedenle, beslenme ve MS arasındaki ilişkinin derinleştirilmesinde fayda olacağı görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (4).

2.3.2. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Multiple Skleroz Üzerine Metabolik Etki Mekanizmaları

Multiple Skleroz'lu bireylerde malnutrisyonun, hastalığın ağrılarının ve semptomlarının kötüleşmesinde fark edilmeyen gizli bir etmen olduğu ileri sürülmüştür (73). Malnutrisyonun belirlenmesindeki ilk kriter olan ağırlık öyküsünün değerlendirilmesi ve yutma güçlüğü, konstipasyon gibi beslenme düzeni ile iyileştirilebilecek semptom yönetimi sağlanması, bireylerin yiyeceğe ulaşma, pişirme ve beslenmeleri sırasında yardıma ihtiyaç duyup duymadıkları ve iştah durumlarının göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Hastanın beslenme konusunda bilinçlendirilmesi, hayatının kontrolünü eline aldığı hissini yaratarak özgüvenini ve hastalığa karşı güçsüz olan psikolojisini desteklemeye yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (74).

Çocukluk ve adölesan dönemde obezitenin MS gelişimdeki rolünü araştıran pek çok çalışma bulunmasına karşın, yetişkinlerde MS görülme durumunun farklı popülasyonlarda değişiklik gösterebileceği ileri sürülmüştür. Multiple Skleroz'lu bireylerde azalmış enerji harcaması, immobilité ve steroid ile antidepresan ilaç kullanımlarından kaynaklı obezite ile ilişkili risk altında olabileceği, bu durumun bireylerde ağrı ve engelliliği tetiklemesinin yanı sıra bası yaraları ve tromboz riskini arttırabileceği vurgulanmıştır. Obezite ve beraberinde gelen inflamatuvar ve nöroendokrin değişikliklerin MS'li bireylerde hastalığın seyrini olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (62).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden hiperlipidemi ve hipertansiyonun da MS'li bireylerde hastalık progresyonunu olumsuz etkilediği ve yeni lezyon oluşumuna zemin hazırladığı belirtilmiştir. Hiperlipidemi ve MS arasındaki temel ilişkinin, gen ekspresyonunu etkileyen nükleer reseptörler ve transkripsiyon faktörlerinden ileri geldiği düşünülmektedir. İnflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilen doymuş yağların, MS ile birden fazla potansiyel ilişkisi olduğu belirtilmiştir (62). Doymuş veya trans yağların diyetle fazla alınmasının, MS için olumsuz bir parametre olarak kabul edilen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolde artış ile sonuçlanması, doğal bağışıklık sistemini aktive ederek proinflamatuvar süreci aktive etmesi ve dolaylı olarak endotoksin düzeylerini arttırması, adaptif bağışıklık sisteminde ise T hücre ve makrofaj infiltrasyonu ile spinal korttan IL-1B, IL-6 ve interferon gama (IFN γ) arttırması ile ilişkilendirilmektedir. Bunun yanında, diyetle alınan doymuş yağ asitlerinin zincir uzunluklarının artmasının da MS'te hastalığın seyrini olumsuz etkileyen bir faktör olduğuna değinilmiştir (4, 9).

Memelilerde kolesterol, hücre ve miyelin membran yapısının başlıca bileşenidir ve akson çevresindeki miyelin, lipit bileşimi ve membran lipit morfolojisi, nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesi sırasında etkilenmektedir (1). Doymuş yağ asitlerinin diyetle fazla alınmasının aynı zamanda bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebileceği, intestinal immünitede bozulmalara yol açacağı ve düşük düzeyde sistemik inflamasyona yol açarak kronik hastalıklara neden olabileceği ileri sürülmüştür (9). Yüksek plazma LDL kolesterol düzeylerinin EDSS puanı ve hastalık şiddeti ile pozitif ilişkili, plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin ise MRG lezyon volümü ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kolesterol ve ilgili moleküllerin, hastalık aktivitesinin ve tedavi etkinliğinin potansiyel göstergeleri veya yeni bir terapötik hedef olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (1, 62, 75).

Bunun yanında, yüksek sodyum alımının hipertansiyona zemin oluşturmasının yanı sıra MS'li bireylerde relaps süresini azalttığı ve yeni lezyon oluşumuna zemin hazırladığı belirtilmiştir (62). Diğer taraftan, yüksek miktarda tuz kullanımının da proinflamatuvar Th17 hücre farklılaşmasına yol açabileceği belirtilmiştir. Ancak yapılan

bir derlemede, bu konunun netlik kazanmadığı, yetişkinlerde yapılan çalışmalarda yüksek tuz tüketimi ve relaps süresi arasında ters ilişki gözlenirken, çocukluk döneminde yapılan çalışmalarda bir fark gözlenmediği ileri sürülmüştür (4).

İnsülin nöronal büyüme ve farklılaşmada, nörotransmitter salınımında ve sinaptik plastisitede rol oynamaktadır. Nöronal hücreler glikozu yakıt olarak kullanırken insülinin bağımsız olarak hareket ederler ancak beyin insülin reseptörleri açısından zengindir. Doymuş yağ asitleri hücre membranının elastisitesini olumsuz etkileyerek insülin reseptör sayısını ve insülinin reseptöre olan affinitesini azaltmaktadır. Bu nedenle, çoklu doymamış yağ asitlerinin membran geçirgenliğindeki önemi artmakta insülinin aktivitesi ile de ilişkilendirilmektedir (1). Yüksek miktarda rafine şeker tüketiminin süreklilik kazanmasının, insülin direncine yol açacağı ve bu durumun proinflatuar süreci tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (9). Yapılan bir çalışmada, insülin direncinin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında yeni tanı almış ve düşük EDSS puanlı tedavi olmamış MS'li bireylerde daha yüksek gözlemlendiği sonucuna varılmıştır (76).

Sonuç olarak, hastalık varlığı ve şiddeti ile MS'li bireyler arasında yetersiz ve dengesiz beslenme riskinin büyük olduğu göz önüne alındığında, MS'li hasta grubu ile ilgilenecek alanında uzman diyetisyenlerin beslenme durumunun değerlendirmesinde elde edilen belirti ve semptomları gözden geçirmesi ve beslenme problemlerine yönelik önlem alan ve beslenme planları oluşturmaları gerekmektedir (74).

2.3.3. Besin Öğelerinin ve Besin Gruplarının Multiple Skleroz Üzerine Potansiyel Etkileri

Beslenme alışkanlığının ve fiziksel aktivitenin MS'teki rolü üzerine yazılan bir derlemede, besin öğeleri ile ilintili metabolik değişimler ve MS gelişme riski ya da hastalığın ilerlemesi ile ilgili çalışmaların geçmişten günümüze yoğun ilgi gördüğü belirtilmiştir. Bu çalışmalara örnek olarak; 1950'ler ve 1960'larda miyelin formasyonunda görev almasından kaynaklı B₁₂ vitamininin gündeme geldiği, 1973'te piridoksin eksikliği ile MS arasındaki ilişkiye değinildiği ve 1974'te Goldberg'in, düşük D vitamini ve kalsiyum düzeyleri ile MS gelişme riski arasında bir ilişki olduğunu

gösterdiği çalışmalar verilmiştir. Buna ek olarak, ilerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda, MS'li bireylerde antioksidanlar ile nöroprotektif ve immün düzenleyici etkileri olan vitaminlerin düzeylerinde azalma olduğu belirtilmiştir (55). Multiple Skleroz'un artan görülme sıklığı ve etiyolojisi üzerine yapılan bazı çalışmalarda ise, hastalığın prevelansının et, yağ, süt ve fitik asitten zengin tahılların tüketimi ile pozitif korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, balık, yağ, yağsız süt, sebze, meyve ve pirinç tüketimi ile MS insidansı arasında ters bir ilişki olduğu da bildirilmiştir (64).

Günümüzde bazı besin öğelerinin MS'li bireylerin relaps ve progresif tiplerinde olumlu sonuçlar doğurabileceğine dair görüşlerin ağırlık kazandığı belirtilmiştir (62). Bu görüşe paralel olarak, MS'li bireylerin %70'inin hastalığa yönelik bir ya da birden fazla alternatif tıp yöntemi ile besin desteği kullanımına başvurdukları ve bunlardan yanıt aldıkları sonucuna vardıkları gözlenmiştir. Hastaların en sık kullandığı besin desteklerinin; n-3 yağ asitleri, lipoik asit, ginko biloba, gingseng, yeşil çay polifenolleri ve D vitamini olduğu gösterilmiştir. Bu alandaki klinik çalışmaların ise ağırlıklı olarak; n-3 yağ asitleri, lipoik asit ve D vitamini destekleri üzerinde ilerlediği görülmektedir (74). Ancak son dönemlerde, besin desteklerinden ziyade MS'li bireylerin sağlıklı beslenme alışkanlığı kazanması üzerinde durulmasının bireyler üzerinde daha olumlu sonuçlar doğuracağı belirtilmiştir (73).

Multiple Skleroz'da inflamatuvar sürecin en önemli kısmı miyelin degradasyonuna ve aksonal hasara yol açan oksidatif strestir (65). Aktif mikrogliya ve makrofajlar, nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi yüksek miktarda reaktif oksijen türevlerini üretirler. Multiple Skleroz plakları bu radikallerin artışına sebep olurken diğer taraftan glutatyon, α - tokoferol ve ürik asit gibi önemli antioksidanların azalmasına yol açarlar. Beyaz maddedeki düşük antioksidan düzeyi ve yüksek serbest radikal varlığının, EAE'de miyelin peroksidasyonunda artışa yol açtığı düşünülmektedir. Diyetle alınan antioksidanların, basit antioksidan aktivite dışında MS'te özel bir etki gösterip göstermediği hala belirsizliğini korumakta olduğu ve MS üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların besin destekleri ve özel besinler ile yürütüldüğü belirtilmiştir (65, 75).

Antioksidan vitaminler olarak bilinen askorbik asit, E vitamini ve A vitamini türevlerinin (β karoten ve retinol), MS'li bireylerin atak döneminde remisyon dönemine göre daha düşük gözlenmesinin, antioksidan savunmada yer almasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Antioksidan vitaminlerin MS üzerine olumlu etkileri hayvan deneylerinde kanıtlanırsa da insanlar üzerine yapılan çalışmalarda resmi olarak kesinlik kazanmadığı ileri sürülmüştür (65, 75).

Pürin metaboliti olan ürik asit, peroksinitritlerin radikal temizleyicisi olarak bilinmektedir. Peroksinitritin; nöron, akson ve glial hücreler için toksik olduğu ve fare modellerinde demiyelinizasyonu tetiklerken aynı zamanda oligodentrosit yıkımı ve aksonal hasarı da tetiklediği belirtilmiştir. Yapılan bir derlemede, MS ve hiperürisemik sendromun birbirlerine zıt hastalıklar olarak tanımlanabileceği, ürik asidi yüksek olan bireylerde MS gelişiminin daha az gözlenebileceğini belirten çalışmalar bulunduğu, ancak bu görüşün henüz netlik kazanmadığı, bireylere ürik asit desteğinin EDSS puanları üzerine etkisinin bulunmadığını belirten çalışmaların da mevcut olduğu belirtilmiştir (75).

Antioksidan özelliği ile bilinen tiolik bileşiklerden α -lipoik asit, kırmızı et ve sakatat gibi hayvansal ürünlerin doğal bileşeni olarak tanımlanmaktadır. Nörolojik hastalıklar, MS ve doğal bileşiklerin ilişkisini inceleyen bir derlemelerde α -lipoik asidin, inflamatuvar mediatörlerin ifadesini baskılayarak ve MSS'deki immün hücre infiltrasyonunu azaltarak, nöron hücrelerini koruduğunu ileri süren *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların olduğu belirtilmiştir (77, 78).

D vitamini eksikliğinin MS riskini arttırmasının yanı sıra, aynı zamanda MRG bulgularında görülebilecek şekilde klinik tablo üzerine de olumsuz etkileri olabileceği, yüksek EDSS puanları ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Ancak kesitsel ve retrospektif çalışmaların sonuçları D vitamini eksikliğinin hastalığın sebebi mi sonucu mu olduğu konusunda net bir cevap verememektedir (65, 75). Pediatrik MS hastalarında D vitamini yetersizliği ve relaps sıklıklarını inceleyen retrospektif bir çalışmada, D vitaminindeki 10 ng/ml'lik bir artışın relaps sıklığını %34 oranında azalttığı bulunmuştur (79). Yetişkinler üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise, D

vitamini düzeylerindeki artışın MRG bulgularında yeni lezyon görülme oranında azalma ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (5).

D vitamini ve MS arasındaki bu kuvvetli ilişkinin D vitamininin immün sistem üzerindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. 1,25-dihidroksivitamin D₃ plazma hücrelerinin ve B hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı ve aktive B hücre apoptozisini arttırdığı bilinmektedir. Yüksek D vitamini düzeyleri azalmış immünoglobulin sentezi ile ilişkilendirilmektedir. D vitamini aynı zamanda dentritik hücrelerin terminal differasyonunu da baskıladığı belirtilmiştir (65, 75). Bunun yanında etki mekanizmalarından bir tanesinin de mikrobiyota üzerinden olabileceği; mikrobiyotadan türetilen metabolitlerin konakta D vitamini reseptörü gen ekspresyonunu düzenleyerek D vitamini metabolizmasını ve işlevini dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir (80). Diğer taraftan, MS'li bireylerde sekonder osteroporoz için muhtemel sebep olabileceği, bu nedenle D vitamini desteğinin tedaviye rutin eklenmesinin kemik sağlığı açısından da faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (65).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin, anti-inflamatuar sitokin üretimini tetikleyici, IL-1, IL-2 ve TNF- α üretimini baskılayıcı ve lökosit migrasyonunu azaltıcı etkileri nedeniyle hayvan modellerinde demiyelinizasyonun ilerlemesini engelleyebileceği ve remiyelinizasyonu tetikleyebileceği belirtilmiştir (1, 4, 75). Linoleik asit gibi çoklu doymamış yağ asidi türevlerinin anti-inflamatuar prostoglandin E1 ve E2 proinflamatuar sitokin üretimini, n-3 yağ asidinin ise lökosit migrasyonunu baskıladığı belirtilmiştir. Ayrıca n-3 yağ asidinin anti-inflamatuar etkilerinin yanında miyelin proteinlerinin ekspresyonunu tetiklediği de eklenmiştir (75). Ancak bu durumun bitkisel kaynaklı n-3 yağ asitlerinden ziyade, deniz ürünlerindeki formu olan eikosopentanoik asit ve dokosahegzanoik asit (DHA) ile sonuç verdiği belirtilmiştir (4, 75). Multiple Skleroz'lu bireylerde, kan beyin bariyerini geçerek araşidonik asitle nöral hücre membranının yapısında yer alan DHA düzeylerinin dramatik olarak azaldığı gözlenmiştir. Eikosopentanoik asit'in ise prostoglandin I3 ve E3, tromboksan A3 ve lökotrien B5'e dönüşerek anti-inflamatuar etki göstererek hastalık üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir derlemede, n-3 ve n-6 yağ asitleri ile MS üzerine yapılan girişimsel çalışmaların relaps süreleri üzerine etkili olabileceği ancak EDSS puanları

üzerine etkilerinin anlamlı olmadığı sonucuna varıldığına değinilmiştir. Bu durumun çalışmaların küçük çaplı ve bazı sınırlılıklara sahip olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (4). Konu ile ilgili derlemelerde, n-3 yağ asitlerinin sadece deniz ürünlerinden alındığında hastalıkla ilgili inflamatuvar süreci ve hücre metabolizmasını azalttığı, bitkisel kaynaklı n-3 yağ asitlerinin MS üzerine etkisinde bir netlik olmadığına değinilmiştir (4, 62, 65). Multiple Skleroz’lu bireyler üzerinde n-3 yağ asitleri desteğinin etkisini araştıran çalışmaları inceleyen bir derlemede; günde 4 gram n-3 yağ asidi desteğinin veya balık yağının önerildiği, ancak bu dozun veya desteğin etkinliğinin, hastalık şiddeti ve desteğe başlamadan önceki hastalık düzeyi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebileceği sonucuna varılmıştır (81). Tekli doymamış yağ asidi ile MS arasındaki ilişkiye dair spesifik çalışmaların az olmasına karşın, Akdeniz tipi beslenme ve bilişsel fonksiyon arasındaki bağlantıdan yola çıkılarak nörodejeneratif hastalıklarda olumlu etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür (4).

Sebzeler, tahıllar, baklagiller, baharatlar, meyveler, şaraplar, meyve suları, çay ve kahvede bulunabilen polifenoller, anti-inflamatuvar, immün modülatör, anti anjiyogenik ve antiviral özellikleri ile katabolik yolları düzenleme yeteneğine sahiptirler (9). Multiple Skleroz’lu bireylerde flavonoidler ve fitopigmentlerin de çeşitli mekanizmalar ile AhR agonisti olarak immünmodülasyonu ve nörodejenerasyonu sağlayabileceği belirtilmiştir (4). Multiple Skleroz prognozu ve besinle ilintili faktörlerin derlendiği bir çalışmada, yaban mersininin özüt formunda verilmesinin nöroprotektif etkilerinin bulunabileceğini, yeşil çayın da nöroprotektif etkiye ek olarak yine antioksidan aktivite yolu ile olumlu sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak üzüm ve şarapta bulunan resveratrolün aksonal kaybı azalttığı, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı belirtilmiştir. Multiple Skleroz’lu bireylerin en sık kullandığı bitkisel destek olarak bilinen ginkgo globa ve nöroprotektif etkileri olduğu ileri sürülen zerdeçal içerse insanlarda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (75). Polifenoller ile yapılan çalışmaların özüt olarak verildiği, bunun yanında miktar olarak uygun dozda verildiği sürece faydasının bulunabileceği, yüksek miktarlarda toksik etki yaratabileceği belirtilmiştir (9). Bunun yanında, yağlı tohumlar ve baklagillerde bulunan fitosterol

olarak tanımlanan bitkisel sterollerin hayvansal kaynaklı kolesterolün aksine MS’de immünmodulator etkisi olabileceği de belirtilmiştir (75).

Sebze ve meyveler ile MS arasında bulunan dolaylı diğer bir mekanizma ise, turpgillerde bulunan triptofanın metabolitlerinin AhR’yi aktive etmesidir. Aril hidrokarbon reseptörüne bağlı olarak bu metabolitler FOXP3+Treg ve IL-10 üreten tip 1 T hücrelerini tetiklemektedir. Hatta bazı metabolitler, kan beyin bariyerini geçerek astrositlerdeki AhR aktivasyonunu da sağlayabilmektedir. Bu işlevleri nedeniyle nörodejeneratif hastalıklarda faydası olabileceği düşünülmektedir (4).

Diğer taraftan, MS hastalığının görüldüğü yerlerde inek sütü tüketiminin yüksek olduğuna dikkat çekilerek, MS’li bireylerde süt antijenlerine karşı anormal T hücre yanıtı verildiği belirtilmiştir. Miyelin otoantijenleri ve süt yağı globül membran proteinleri arasındaki moleküler taklitçiliğin sütün MS süreci üzerindeki olası olumsuz etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Bu proteinlerden biri olan bütirofilinin, miyelin oligodendrosit glikoproteine (MOG) olan yüksek sekans benzerliği düzeyi nedeniyle MOG ile antijenik taklitçilik yaptığı düşünülmektedir. Konuya ilişkin bir derlemede, yapılan iki büyük çalışmadan bahsedilmiş ve çalışma sonuçlarının çelişkili olduğuna değinilmiştir. Ayrıca bu iki çalışmada incelenen süt ve süt ürünlerinin alt gruplarına ve türlerine göre incelenmediği de belirtilmiştir (4, 9, 75).

Multiple Skleroz’lu bireylerde yüksek sebze, meyve ve tam tahıl ürünlerinin tüketiminin hastalık aktivitesini ve engelliliği azaltacağı belirtilmiştir. Bir çalışmada 12 ay süresince yüksek sebze, meyve ve düşük hayvansal protein tüketen bir grup ile tipik batı tipi beslenme modeli ile beslenen bir grubun biyokimyasal bulguları ve mikrobiyota analiz sonuçları karşılaştırılmıştır. Batı tipi beslenme modeli ile beslenen gruba göre, yüksek sebze, meyve ve düşük hayvansal protein ile beslenen grupta, proinflamatuvar IL-17 üreten ThCD4+ lenfositleri ile programlı ölüm reseptörü (PD)-1 ifade eden ThCD4+ lenfositlerinde azalma ve anti-inflamatuvar PD-L1 ifade eden monositlerde artış gözlenmiştir. Mikrobiyota kompozisyonunda ise *Lachnospiraceae* ailesinin yüksek sebze, meyve ve düşük protein ile beslenen grupta daha fazla olduğu gözlenmiştir. *Lachnospiraceae* ailesinin anti-inflamatuvar IL-10+ ve dönüştürücü büyüme faktörü β monosit ve Treg hücreleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (82). Yüksek posa ve fermente

ürünler ile MS arasındaki bu ilişkinin kısa zincirli yağ asitlerinin metabolik etkilerine dayandığı düşünülmektedir (4). Bunun yanında tahıllarda bulunan bir protein çeşidi olan glutenin diyetten çıkarılmasının, hastalık üzerinde olumlu etkileri olabileceği ileri sürülmüştür. Gluten duyarlılığı ve MS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların, glutenin bağırsakta hasara yol açarak, immün sistemi etkilediğine dayandığı ileri sürülmüş ancak çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili olduğu belirtilmiştir (83).

2.3.4. Beslenme Modellerinin Multiple Skleroz Üzerine Potansiyel Etkileri

Beslenme alışkanlıklarındaki değişimlerin, MS'li bireylerde bağırsak mikrobiyota fonksiyonunu, enzim aktivitesini ve vasküler patolojik risk faktörlerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Yüksek miktarda meyve, sebze ve düşük yağ içeren dengeli bir beslenme modelinin, MS'te hastalık aktivitesini kontrol etmede hastalık modifiye edici tedavilerin yerini alamasa da, genel olarak hastalığın daha etkin yönetimine değer katabileceği belirtilmiştir. Multiple Skleroz'lu bireylerde tıbbi beslenme tedavisi müdahalelerinin etkileri belirsizliğini korumaya devam etmekle beraber besin örüntüsünün yorgunluk ve yaşam kalitesine etkisi olduğu düşünülmektedir (60).

Yapılan bir sistematik derlemeye göre, MS'li bireylerin diyetle günlük enerji alımlarının erkeklerde 2730 ± 841 kilokalori (kcal), kadınlarda 1967 ± 647 kcal olduğu; diyetle protein ve karbonhidrat alımı yetersizken total yağ ve doymuş yağ alımlarının gereksinmenin üzerinde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, MS'li bireylerde hayvansal yağlar, et ürünleri, hidrojenize yağ ve şekerden zengin beslenmenin, fiziksel ve mental göstergeler ile yakın ilişkisi olduğu, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının düşük engellilik düzeyi ile ilişkilendirildiği gözlenmiştir (65).

Tıbbi beslenme tedavisi ve MS üzerine yapılan ilk çalışma 1940'lı yıllarda katı yağ ile beslenen bölgelerde, balık ile beslenen bölgelere oranla daha yüksek MS hastalığı görüldüğünü fark eden Roy Swank tarafından planlanmıştır. Hipotezini doymuş yağ içerikli beslenmenin MS riskini artırdığı ve deniz ürünlerinin içeren beslenme modelinin MS riskini azaltması üzerine kurmuştur (84). Ancak yapılan çalışmada kontrol grubunun olmayışının tıbbi beslenme tedavisi önerilerinin güvenilirliğine gölge

düşürdüğü belirtilmiştir (74). Son dönemde MS ve tıbbi beslenme tedavisine ilişkin çalışmaların değerlendirildiği derlemelerde, en çok üzerinde durulan beslenme önerilerinin; allerjensiz, glutensiz, vegan ya da vejeteryan, Akdeniz tipi ve çığ besinlerin tüketimine dayalı olan beslenme modelleri olduğu, bunun yanında yüksek gluten, süt, şeker, alkol, tütülenmiş yiyecekler, kahve ve çay tüketiminin de hastalık ile olumsuz ilişkilendirildiği belirtilmiştir ancak kesin bir öneri ileri sürülememiştir. Sonuç olarak, MS'li bireylerin herhangi bir besin desteği kullanmasının kesin öneriler arasında olmayışından dolayı, sağlıklı beslenme önerileri ile beslenmelerinin kabul edilebilir bir yol olduğu belirtilmiştir (62, 73, 74).

Düşük enerjili beslenme modellerinin (%66 kısıtlanmış), endojen kortikosteroid üretiminde artış ve inflamatuvar sitokin üretiminde azalmaya neden olarak MS'in hayvan modellerinde kullanılan EAE gelişimini engellediği belirtilmiştir (4). Ancak insanlarda bu konuda yapılan çalışmaların kısıtlı olduğu bildirilmiştir. Multiple Skleroz'lu bireylerde açlık, ketojenik ve Akdeniz tipi beslenme modellerinin etkilerinin karşılaştırıldığı bir pilot çalışmada, açlık ve ketojenik beslenme modellerinin potansiyel farklı yan etkileri bulunmasına karşın olumlu etkileri olabileceği ancak uzun dönemde uygulaması yapılmadığı için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (85).

Düşük enerjili beslenme modellerinin, MS'in semptomlarını düzenleyebilen potansiyel bir yaşam tarzı müdahalesi olarak geniş ilgi gördüğü ve MS'li bireyler tarafından en çok uygulanan beslenme modeli değişikliklerinden olduğu belirtilmiştir. Düşük enerjili beslenme modeli için çok çeşitli müdahaleler kullanılmıştır. En yaygın olanı, yeterli vitamin ve mineral alımından ödün vermeden normal *ad libitum* tüketimine kıyasla besin tüketiminde günlük %20-50 oranında azaltılmasıdır. Yaygın olarak kullanılan düşük enerjili beslenme modeli yaklaşımı, belirli veya değişken bir süre boyunca besin tüketiminin aralıklı olarak ortadan kaldırılmasını (oruç tutmayı) veya büyük ölçüde azaltmayı (örneğin enerji ihtiyacının %75-90'ı) içeren aralıklı oruç yöntemi olarak ifade edilmektedir. Besin tüketimi miktarını azaltan veya diyetle tüketilen besinlerde değişiklik ile tanımlanan düşük enerjili beslenme modelinin, bağırsak mikrobiyota mimarisi ve metabolik fonksiyonlarda hızlı ve derin değişikliklere neden olabileceği ileri sürülmüştür. İmmün-metabolik sistemlerin konak-mikrobiyota

homeostazını sürdürmedeki önemli etkisi göz önüne alındığında, konakta düşük enerjili beslenme modelinin neden olduğu bağışıklık ve metabolik değişikliklerin bağırsak mikrobiyom kompozisyonunu dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Konak üzerindeki düşük enerjili beslenme modeli aracılı sağlık yararlarının, faydalı bakteri ve metabolitlerdeki artışın yanı sıra bağırsak proinflatuar bakterilerindeki azalmanın bir sonucu olarak görülmektedir (67).

Çeşitli varyasyonları olmasına karşın, sebzeleri, baklagilleri, kepekli tahılları, balıkları, kabuklu yemişleri ve zeytinyağını içeren ve kırmızı et ile katı yağ tüketimini kısıtlayan Akdeniz diyetinin yüksek çoklu doymamış yağ, polifenol ve antioksidan içeriği ile MS'li bireylerde beslenme modeli olarak önerilebileceği düşünülmektedir (3, 78). Ayrıca mikrobiyota için enerji kaynağı olarak kullanılan prebiyotik içeriğinin de nörodejenerasyonda etkin olduğu ileri sürülmektedir (60, 86). Akdeniz diyetinin özellikle yorgunluk, fiziksel ve mental yaşam kalitesi puanlarında iyileşme sağlayabileceği gözlemlenmiştir (60).

Özellikle vasküler risk faktörlerine sahip MS'li bireylerde sıklıkla; ABD Sağlıklı Beslenme Rehberi, Akdeniz diyeti, Hipertansiyonu Önlemek için Diyet Yaklaşımları (DASH) diyeti, paleolitik diyet, Swank diyeti, McDougall diyeti ve enerji kısıtlayıcı diyetlerinden fayda sağlayabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır. Aşağıdaki tabloda belirtilen beslenme modelleri ve özelliklerine yer verilmiştir (62).

Tablo 2.3. Multiple Skleroz'lu bireylere önerilen beslenme modelleri ve özellikleri (62).

Beslenme modeli içeriği	ABD Sağlıklı Beslenme Rehberi	Akdeniz Diyeti	DASH Diyeti	Paleolitik diyet	Swank Diyeti	McDougall Diyeti
Anahtar özellikler	Besin çeşitliliğine yönelik mesajların yanında günlük; 2,5 porsiyon sebze (farklı sebzeler olmasına özen gösterilmeli) 2 porsiyon meyve Enerjinin %10'undan azının basit şekerden gelmesi Enerjinin %10'undan azının doymuş yağlardan gelmesi	Meyve ve sebzelerden, tam tahıllardan, kuru baklagillerden ve yağlı tohumlardan zengin, diyet yağının önemli bir kısmı zeytinyağından gelmektedir. Balık, kümes ve süt ürünlerinden orta/düşük düzeyde, kırmızı etin düşük düzede alınması önerilir. Beslenme rehberlerine göre daha fazla meyve ve deniz ürünü içerirken daha az süt ürünü içerir.	Sebze ve meyvelerden yüksek, hayvansal proteinlerden düşük, baklagil ve yağlı tohumlar protein kaynağı olarak kullanılır.	ve Pişmiş ya da çiğ olarak günde 3 yeşil sebze, renkli sebzeler ve meyveler 2 yemek kaşığı n-3 yağ asidi kaynağı tüketilir Otçul hayvan etleri >115 g, bitkisel kaynaklı protein >115 g, 1 yemek kaşığı maya ile soya, badem, pirinç ve yer fıstığı sütü önerilir.	Proteinler 50 g'dan fazla doymuş yağ < 15 g/gün ve doymamış yağ 20-50 g/gün önerilir. Karbonhidrata normal gereksinimler dikkate alınır. Lipitler 10g/gün Sebze, meyve ve zeytinyağı tüketimine izin verilir. Kırmızı et ilk sene verilmez daha sonra limitli miktarda diyetle eklenebilir.	Yağdan fakir bitkisel kaynaklı bir diyetir. Enerjinin < %10'u yağlardan, ortalama %14 protein ve >%75 nişastalı karbonhidratlardan an gelecek şekilde düzenlenir. Et, balık ve bitkisel yağlar yasaktır.

Tablo 2.3. (Devam) Multiple Skleroz’lu bireylere önerilen beslenme modelleri ve özellikleri (62).

Beslenme modeli içeriği	ABD Sağlıklı Beslenme Rehberi	Akdeniz diyeti	DASH Diyeti	Paleolitik Diyet	Swank Diyeti	McDougall Diyeti
Süt ve ürünleri	Az yağlı ya da yağsız tüketilebilir	Orta derecede izin verilir	Orta derecede az yağlı olarak izin verilir.	İzin verilmez	≤%1 yağ içeren ürünler verilir.	İzin verilmez
Yumurta	Tüketilebilir	Tüketilebilir	Tüketilebilir	İzin verilmez	Haftada 3 adet ile sınırlandırılır.	İzin verilmez
Gluten Tahıl	Kısıtlama yoktur En az %50’si tam tahıl ürünlerinden gelmelidir	Kısıtlama yoktur Rafine tahıllardan düşük, tam tahıllardan yüksek tüketilmelidir.	Kısıtlama yoktur Tam tahıllardan yüksek tüketilmelidir.	İzin verilmez Haftada 2 porsiyon glutensiz olanları verilir.	Kısıtlama yoktur. İstenilen miktarda tüketilebilir.	Kısıtlama yoktur. Yüksek miktarda izin verilir.
Sodyum	Günde 2,3 g ile sınırlandırılmalıdır	İzin verilmez. Sodyum yerine baharat kullanımı önerilir.	Kısıtlamaya gidilir.	İzin verilmez	İzin verilmez. Sodyum yerine baharat kullanımı önerilir.	Makul miktarda izin verilir.
Alkol	Erkeklerde günde 2 kadeh, kadınlarda günde 1 kadeh aşılmamalıdır	Orta derecede alkol tüketimi önerilir.	Erkeklerde günde 2 kadeh, kadınlarda günde 1 kadeh aşılmamalıdır	İzin verilmez	İzin verilmez	İzin verilmez
Besin destekleri	Günlük alım besinlerle yetersiz kaldığında eklenebilir.	İzin verilmez.	Potasyum, kalsiyum ve magnezyum alınır.	0,25 çay kaşığı yosun tozu ve 0,25 çay kaşığı spirulina	1 kapsül/gün karaciğeri yağı, multivitamin ve mineral supkemanı verilir.	Tıbbi olarak gereksinim duyulmadığı sürece verilmez.

Multiple Skleroz ve diyet kalitesi üzerine yapılmış iki geniş çaplı çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilkinde 0-50 aralığında ve 50 puanın en kaliteli diyet tarzı olduğu kabul edilen diyet puanlamasında, kalitedeki her 10 puanlık artışın %30 daha az engellilik ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Hadgkiss ve ark. (87) çalışmalarında, sanal ortamdan da faydalanarak MS’li bireylere ulaşmış, Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL-54) ile yaşam kalitesini, EDSS puanı ile engellilik durumunu ve tahıllar, sebze ve meyve, besin tercihleri ve hazırlığı, atıştırma alışkanlıkları, posa ve yağ tüketimine ilişkin bilgiler içeren puanlama yardımıyla diyet kalitesini değerlendirmişlerdir. Sonuçta, hem fiziksel hem de mental iyi hal, diyet kalitesi ve diyet kalitesine ait alt gruplar ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre sebze meyve tüketimi yüksek olan, yağdan fakir beslenen grubun hem fiziksel hem de mental durumu daha iyi bulunurken, relaps süreleri ile de diyet kalitesi arasında önemli bir ilişki olduğuna değinilmiştir.

Diğer bir çalışma, 2015 yılında Fitzgerald ve ark. (88) tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 2009-2010 yıllarında ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi’nde bulunan diyet kalitesini belirlemeye yönelik kısım kullanılmıştır. Ayrıca katılımcılara kendi uyguladıkları beslenme modelleri olup olmadıkları sorgulanmış,

sonuçlara göre katılımcıların 19 farklı beslenme modeline yöneldikleri belirtilmiştir. Bu beslenme modelleri arasında MS'e özel Swank ve Wahls diyeti, Paleo, Atkins, Zone, Dukan, South Beach, çiğ sebze, detoks diyetleri ile ya da ağırlık kaybına özgü spesifik programlar ya da DASH, Akdeniz, vejeteryan, pesketaryen, vegan, glutensiz, düşük enerjili, düşük şekerli ya da karbonhidratlı beslenme modellerinin yer aldığı belirtilmiştir. Diyet kaliteleri 1-5 arasında kategorilenmiş, 5. kategori en yüksek diyet kategorisi olarak seçilmiştir. Buna göre bu beslenme modelleri arasından ağırlık kaybı ve düşük şeker tüketimine yönelik yapılan uygulamaların diyet kalitesinin diğer diyet uygulamalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre diyet kalitesinin yüksek olması, düşük engellilik ve depresyon ile ilişkilendirilmiştir (88).

Sonuç olarak tıbbi beslenme tedavisi ve MS arasındaki ilişkiye yönelik gün geçtikçe artan bir ilgi vardır ancak şimdilik besin destekleri dahil kesin kanıta dayalı bir uygulama belirlenememiştir. Yapılan besin desteği ya da eliminasyon çalışmaları kısa süreli ya da küçük örneklemli çalışmalardır. Bunun yanında tıbbi beslenme tedavisinin hastalık üzerine etkisinin aynı zamanda hastalığın seyir türüne göre değişebileceği unutulmaması gerektiği ve yeterli örneklem büyüklüğü ile hastalık seyrine özel homojen grupların MRG, EDSS puanları, ataklar arası süre de göz önünde bulundurularak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (75).

2.4. Multiple Skleroz Tedavisinde Sinbiyotiklerin Yeri

Probiyotikler, 2001 yılında DSÖ tarafından “konak sağlığı üzerinde faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır (89). Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyomu ile etkileşime girerek inflamatuvar sitokinlerin baskılanması ile antiinflamatuvar sitokin ve Treg hücrelerinin artması yolu ile bağışıklık sisteminde olumlu etkiler yaratarak otoimmün hastalıklar için yeni bir teröpatik tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. İmmün sistem üzerine olası etkileri yanında probiyotiklerin lipid profilini ve glisemik kontrolü iyileştirebileceği, DNA'yı koruyabileceği ve vücuttaki oksidatif hasarı engelleyebileceği düşünülmektedir (90, 91). Benzer şekilde bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından metabolize edilmesi yoluyla bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu modüle eden ve konağa yararlı fizyolojik etki sağlayan sindirilmeyen

bileşikler olarak tanımlanan prebiyotiklerin ve metabolitlerinin Treg hücreleri indüklemesi ve faydalı bakterilere besin kaynağı olarak bağırsak mikrobiyomunu dengelemesi yolu ile etkisinin olabileceği belirtilmiştir (90, 92). Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak prebiyotik ve probiyotiklerin birlikte kullanımını tanımlayan sinbiyotiklerin de çok çeşitli kardiyometabolik, inflamatuvar ve otoimmün bozuklukların tedavisinde veya önlenmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir (93).

Multiple Skleroz’lu bireylerde, obezite gibi düşük düzeyde inflamasyonla seyreden metabolik hastalıklara benzer şekilde, sağlıklı bireylere göre bağırsak mikrobiyotasında bakteri çeşitliliğinde azalma gözlemlendiği; arkelerin ve *Firmicutes* filumunun *Bacterioides* filumuna kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (94-96). Pellizoni ve ark. (97), mikrobiyota ve MS’li bireyler üzerine yapılan önceki çalışma sonuçlarına değinerek, özellikle *Faecalibacterium*, *Butyricimonas*, *Prevotella* ve *Lactobacillus* türlerinde azalma ve *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Akkermancia muciniphila* ve *Methanobrevibacter smithii* türlerinde artış gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Bunun yanında hastalık aktivitesinin artmasının *Firmicutes/Bacterioidetes* oranında artış ile sonuçlandığını eklemişlerdir. Benzer bir derlemede de mikrobiyotadaki bu değişimlerin inflamatuvar süreçler üzerinde etkili olabileceği ancak hastalığın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu ve relaps ya da atak dönemlerinin bu konudaki etkileri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (98).

Multiple Skleroz’lu bireylerde de nörolojik ve sindirim sistemi semptomlarını iyileştirmek için probiyotik, prebiyotik, sinbiyotiklerin ve FMT kullanımının olduğu belirtilmiştir. Özellikle probiyotik kullanımının, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri ile glisemik kontrol üzerindeki etkileri nedeniyle, ataklar sırasında nörolojik semptomların üstesinden gelmede veya süresini kısaltmada faydalı olabileceği düşünülmektedir (99). Ayrıca çoklu tür içeren probiyotik desteğinin, RRMS’li bireylerde yorgunluğu ve ağrıyı azaltabileceği belirtilmişken; bu durumun probiyotiklerin serotonin salgılanması üzerindeki uyarıcı etkisinden ve oksidatif stresi azaltmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (93). Bunun yanında bağırsak mikrobiyotasının serotonin

ve gama-aminobütirik asit gibi nörotransmitterlerin sentezini ve tanınmasını etkileyerek, inflamasyonu, bağışıklık tepkisini ve miyelin oluşumunu düzenleyerek depresyona karşı koruyucu etkiler gösterdiği, probiyotik kullanımının da inflamasyonu azaltabileceği, glukoz taşıyıcı tip 4'ün baskılanmasını bloke edebileceği ve depresyon belirtilerini azaltabileceği belirtilmiştir (100).

Multiple Skleroz'lu bireylerde bağırsak mikrobiyomu ve beslenme müdahalelerinin incelendiği bir derlemede; probiyotik, prebiyotik kullanımı ve FMT üzerine yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçlarına göre probiyotik grubundaki bireylerde, EDSS puanlarında, zihinsel sağlık parametrelerinde, insülin direnci belirteçlerinde ve inflamatuvar faktörlerde olumlu etkiler gösterdiği ifade edilmiştir (99). Çalışılan probiyotik bakteriler arasında *Bacteroides fragilis*'in Treg hücrelerinden IL-10 üretimini arttırdığı; *Lactobacillus* türlerinin de benzer bir etki ile potansiyel immünomodülatör etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (75). *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium lactis* ve *Clostridium butyricum* türlerinin de bağırsak mikrobiyal dengesini sağlayabileceği ve ayrıca probiyotik desteğin prebiyotiklerle desteklenmesinin yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (9).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma tek kör randomize kontrollü klinik bir çalışma olup, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü MS Polikliniğine başvuran 19-64 yaş arası, çalışmaya katılmaya gönüllü 92 kadın birey arasından, çalışma protokolünü tamamlayan 18 çalışma ve 20 kontrol olmak üzere toplam 38 kadın MS'li birey ile gerçekleştirilmiştir.

Araştırma, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2020-25-01 numaralı kararı) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (18-AKD-153 protokol kodu ile 26.12.2021 tarihli kararı) tarafından etik açıdan değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur (EK-1).

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılar, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü MS Polikliniği'nde uzman doktor ve araştırmacı tarafından dahil edilme kriterlerine uygunluk açısından değerlendirilmiş ve çalışmaya davet edilmişlerdir.

3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya;

- o Araştırmaya katılmaya gönüllü olan,
- o 19-64 yaş aralığında olan,
- o EDSS puanı 6,5 ve altında olan,
- o Klinik olarak RRMS tanısı almış ve ilgili poliklinik tarafından takip edilen,
- o Son 1 aydır atak geçirmemiş,
- o İmmüsupresan ilaç tedavisi almayan (Siklofosamid, Metotreksat, Azatioprin, Mitoksantron, Mikofenolat Mofetil)
- o D vitamini yetersizliği olmayan,

- o En az bir yıl önce tanı almış kadın bireyler (grubun cinsiyet açısından homojen dağılımının sağlanması ve MS görülme sıklığının kadın bireylerde daha fazla görülmesi nedeniyle) alınmıştır.

3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya,

- o Araştırmaya katılmadan son iki hafta içerisinde doktor tavsiyesi/kendi iradesi ile probiyotik/sinbiyotik/antibiyotik kullanımı olan ve çalışma sürecinde probiyotik/sinbiyotik/antibiyotik kullanmak durumunda olanlar,
- o Enterik inflamasyonu, ileri derece karaciğer ya da böbrek hastalığı olanlar,
- o Özel tıbbi beslenme tedavisi gerektiren doktor tarafından tanısı konmuş diyabet, hiperlipidemi, gut hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı olan bireyler,
- o Gebe/emziren kadınlar,
- o Beden kütle indeksi 30 kg/m^2 ve üzerinde olanlar,
- o Son 1 ay içerisinde başka bir klinik çalışmaya dahil olanlar,
- o Probiyotik/sinbiyotik tedaviye daha önce duyarlılığı olduğu belirtilenler,
- o Çalışma süresince standart medikal tedavisinde ya da ilaç dozunda değişiklik yapılan/yapılması planlananlar,
- o Araştırma takibine devamlılık sağlayamayan,

Araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 92 gönüllü birey çalışmaya davet edilmiş ve birinci hafta görüşmeleri tamamlanmıştır. Ancak 8 birey çalışma sırasında atak geçirmesi, 30 hasta çalışma protokolüne uyum sağlayamaması, 15 hasta tıbbi beslenme tedavisine uyumlarının yetersiz olduklarının gözlenmesi, 1 birey gebelik durumu gelişmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1.3. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi

Araştırma için gerekli örneklem seçimi mevcut EDSS puanlarının değerlendirmesi ile G-power 3.1.9.2 programıyla $\alpha=0,05$ ve etki büyüklüğü 0,117 alınarak F testi için yapılmış olup, 38 bireye ait 3'er örnek (toplam 114 örnek) için $1-\beta=0,99$ güç elde edilmiştir (EK-3).

3.2. Araştırmanın Genel Planı ve Tasarımı

Araştırma genel planı Şekil 3.1.'de verilmiştir. Araştırma başlangıcında araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun görülen bireylere araştırma hakkında genel bilgiler verildikten sonra, araştırmaya gönüllü katılmayı kabul ettiklerine dair "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" imzalatılmış ve bir nüshası da kendilerine teslim edilmiştir.

Araştırma, süresi toplam 12 hafta olarak belirlenmiştir. İlk 6 hafta süresince, araştırma kriterlerine uygun tüm gönüllülere ($n=38$) haftalık olarak araştırmacı diyetisyen tarafından MS'e uygun tıbbi beslenme tedavisi planlanmıştır. Altıncı haftadan sonra bireyler randomizasyon tablosuna göre, çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. İkinci 6 haftalık dönemde (6-12. hafta arası) çalışma grubuna tıbbi beslenme tedavisinin yanında sinbiyotik desteği verilirken, kontrol grubuna beslenme önerilerinin yanında sinbiyotik forma eş olarak hazırlanmış plasebo verilmiştir.

Katılımcılara araştırmaya başladıkları anda uygulanacak envanter ve ölçekleri içeren ve anket formunda her izlemde bireylere verilecek olan formları içeren çalışma günlüğü teslim edilmiştir (EK-4). Bir sonraki kontrollerinden önce, bir günü hafta sonuna gelecek şekilde gelmeden önceki üç günlük besin tüketim kayıtları, Beck Depresyon Envanteri, Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği, Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54'ün doldurulmuş olarak getirilmesi istenmiştir. Bir günlük fiziksel aktivite kaydı bireyin kontrole gelişinde uzman diyetisyen tarafından alınmıştır. Her izlem görüşmesinde (1. hafta, 6. hafta ve 12. hafta) katılımcıların çalışma günlüğünü yanlarında getirmeleri istenmiş, takip sonunda yenisi verilmiştir. Bu günlükte görüşmeye gelirken formların doldurulması ve araştırma süresince dikkat edilmesi gereken noktalar

açıklanmıştır. Aynı zamanda kontrole gelirken antropometrik ölçümlerin sağlıklı yapılabilmesi için gerekli önlemlere yönelik bilgiler ile ürün kullanımına yönelik bilgiler de yer almıştır.

0. hafta	1. hafta	6. hafta	12. hafta
• Çalışma kriterlerine uygun olan hastaların seçilmesi ve çalışmaya davet edilmesi • Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların genel özellikleri ve hastalığa özgü bilgilerinin sorgulanması • Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği Puanı • Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara çalışma günlüğünün teslimi ve form doldurulurken dikkat edilecek noktaların açıklanması • Çalışma günlüğünün doldurulmuş hali ile teslimi ve tıbbi beslenme eğitimi için randevu verilmesi	• Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların çalışma günlüğünün kontrolü: • Üç günlük besin tüketim kaydı • Bir günlük fiziksel aktivite kaydı • Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği • Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 • Beck Depresyon Envanteri • Kan tahlillerinin kaydı • Tıbbi beslenme tedavisinin verilmesi • Antropometrik ölçümler ve el kavrama gücünün kaydı • Altıncı hafta için çalışma günlüğünün ve yeni randevu tarihinin verilmesi	• Çalışma günlüğünün kontrolü ve tıbbi beslenme tedavisine uyumun değerlendirilmesi: • Üç günlük besin tüketim kaydı • Bir günlük fiziksel aktivite kaydı • Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği • Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 • Beck Depresyon Envanteri • Antropometrik ölçümler ve el kavrama gücünün kaydı • Kan tahlillerinin tekrarlanması ve sonuçların kaydedilmesi • Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği Puanı • Tıbbi beslenme tedavisinin tekrarlanması • Tıbbi beslenme tedavisine uyum sağlayan katılımcıların randomizasyon ile çalışma ve kontrol gruplarını ayrılması • Çalışma grubuna sinbiyotik ürün verilmesi • Kontrol grubuna placebo ürün verilmesi • Ürün kullanımları hakkında bilgi verilmesi • On ikinci hafta için çalışma günlüğünün ve yeni randevu tarihinin verilmesi	• Çalışma günlüğünün kontrolü ve tıbbi beslenme tedavisi ile ürün kullanımının değerlendirilmesi: • Üç günlük besin tüketim kaydı • Bir günlük fiziksel aktivite kaydı • Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği • Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 • Beck Depresyon Envanteri • Antropometrik ölçümler ve el kavrama gücünün kaydı • Kan tahlillerinin tekrarlanması ve sonuçların kaydedilmesi • Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği Puanı • Verilerin değerlendirilmesi

Şekil 3.1. Araştırma genel planı.

3.2.1. Katılımcıların Randomizasyonu ve Bilgilerinin Kodlanması

Çalışma başında kod numara sistemi uygulanmıştır. Geliş zamanı olarak (01/02/03)/bireye verilen kod numarası (01-38) olarak verilmiş, 6. haftada çalışma ve kontrol grubu olarak ayrılan bireylerin kod numaralarının yanına "Ç" (Çalışma) ve "K" (Kontrol) harfleri eklenmiştir. Gönüllülere ait herhangi kişisel bir bilgi kullanılmamıştır.

Randomizasyon yaparken "permütasyon yöntemi" kullanılmıştır. İlk olarak katılımcılar başvuru sırasına göre 1 'den 38'e kadar listelenmiştir. Çalışmada "K-plasebo" ve "Ç-sinbiyotik" olmak üzere iki grup olduğundan blok büyüklüğü çift sayı (6) seçilmiş, her bir blokta grup sayısı ve olasılıkları eşitlenmiştir. Bloklar 1)ÇÇÇKKK,

2) ÇÇKKKÇ, 3) KKK ... olacak şekilde tablo oluşturulmuştur **(101)**. Permütasyon tablosu oluşturulduktan sonra Microsoft Office Program Excel sayfasında 1 den 20 ye kadar rastgele tam sayılar üretilmiştir. Bu sayılar: 14, 12, 2, 6, 1, 7, 7, 12, 17, 4, 17, 11, 17, 8, 5, 14, 9, 6, 4, 12 şeklinde sıralanmıştır. Çalışmaya başlayan her katılımcıya başvuru sırasına göre sıra numarası verilmiş ve sıra numarasına denk gelen gruba dahil edilmiştir.

3.2.2. Tıbbi Beslenme Tedavisinin İçeriği

Araştırmaya katılan bireylere araştırmacı tarafından güncel literatür taranarak oluşturulmuş Akdeniz Diyeti beslenme modeline uygun tıbbi beslenme tedavisi önerileri verilmiştir. Eğitimin başında bireylere MS ile ilgili açıklamalar yapılmış ve beslenme ile olan bağlantısı detaylı şekilde anlatılmıştır. Eğitimler bire bir yüzyüze olarak planlanmış ve her eğitim 45 dakika sürmüştür. Tıbbi beslenme tedavisi ilkeleri ve eğitimle ilgili ana başlıkları içeren form eğitim sonunda bireye teslim edilmiştir (EK-5). Bireylerin araştırma merkezini her ziyaretlerinde beslenme eğitimi aynı çerçevede tekrarlanmış ve katılımcıların besin tüketim kayıtları üzerinden tıbbi beslenme tedavisine uyumları kontrol edilmiştir.

3.2.3. Kullanılan Sinbiyotik ve Plasebo Ürünün İçeriği

Çalışma grubundaki bireylerin tıbbi beslenme tedavilerine ek olarak altı hafta boyunca kullandıkları sinbiyotik ve plasebo tabletler bu araştırmaya özel olarak sağlanmıştır (EK-6). Kullanılan sinbiyotik ve plasebo ürün içerikleri Tablo 3.1.'de verilmiştir. Sinbiyotik ürün, tatlandırıcı (isomalt), fruktooligosakkarit, tatlandırıcı (ksilitol), mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, C vitamini, *Enterococcus faecium*, süt aroması, topaklanmayı önleyici (hidroksi propil metil selüloz), *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, vanilya aroması, topaklanmayı önleyici (yağ asitlerinin magnezyum tuzları), *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* içermektedir.

Tablo 3.1. Kullanılan sinbiyotik ürün içeriği (102).

Ürün profili (1 tablet = 750 mg)		Günlük alım dozu (2 tablet)
Lif	Fruktooligosakkarit Mikrokristalin selüloz	478.5 mg
Vitamin C (L-askorbik asit)		30 mg
Probiyotik mikroorganizma	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	3x10 ⁹ kob

Araştırmada kullanılan besin desteği, Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'ne uygun olarak hazırlanmıştır. Kontrol grubuna verilen plasebo, firma tarafından İyi İmalat Uygulamaları (İİU) kurallarına uygun olarak üretilmiş olup, MS'li bireylerde kullanılmasında sakınca görülmeyen C vitamini ve nişasta içerikli, sinbiyotik ürün formuna eş olarak hazırlanmış; prebiyotik ve probiyotik içermemiştir (EK-4).

Araştırma ürünlerine ait Türkçe etiket örnekleri, İİU kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır. Araştırma boyunca her iki gruptaki bireylerden ürünleri sabah ve akşam olmak üzere, günde 2*1 kullanım talimatına uygun (sabah ve akşam bir bardak su ile yemeklerden sonra alınması önerilmiştir) olarak uygulamaları istenmiştir (102). Bireylere verilen ürün kullanım günlüğü ile ürün kullanımları denetlenmiştir. Ürün kullanımına ilişkin herhangi bir soru oluştuğunda ulaşılabilmesi için araştırmacı diyetisyenin iletişim bilgileri paylaşılmıştır.

3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Bireylerin Genel Özellikleri, Sağlık Durumu ve Beslenme Alışkanlıkları ile ilgili Bilgilerin Sorgulanması

Araştırma koşullarını sağlayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden bireylerin yaş, eğitim durumu, medeni hal, meslek, sigara ve alkol kullanma durumu, MS tanısı alma zamanı, tedavi süresi, aile öyküsü, doktor tarafından tanısı konulmuş MS'e eşlik eden hastalık varlığı, kullanılan ilaçlar ve besin destekleri araştırmacı diyetisyen

tarafından yüz yüze görüşme sırasında çalışmanın başlangıcında (0. hafta) kaydedilmiştir (EK-3). Bireylere ait MS'e eşlik eden hastalıklar Uluslararası Hastalık Sınıflandırması Versiyon 10 (ICD-10), MS ilaçları dışında kullanılan ilaçlar ise Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi (ATC) sınıflamasına uygun şekilde yapılmıştır (103, 104).

Beslenme alışkanlıklarına ilişkin besin allerjisi/intoleransı gelişme durumu, öğün düzeni, alınan beslenme eğitimi ve uygulamakta olduğu tıbbi beslenme tedavisi, son 6 ayda vücut ağırlığındaki değişim durumu, tanı aldıktan sonra besin tercihlerinde ve toleransında değişim olup olmadığı, çatal-bıçak kullanmada güçlük durumu sorgulanmıştır.

3.3.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Besin tüketim kaydı: Bireylerden çalışma başında (1. Hafta), ortasında (6. Hafta) ve sonunda (12. Hafta) bir günü hafta sonu olmak üzere, 3 günlük besin tüketim kayıtları istenmiştir. Günlük alınan enerji ve besin ögeleri Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS)-7.2 Program Paketi kullanılarak araştırmacı tarafından hesaplanmıştır (105). Bulunan değerler yaş, cinsiyet, fizyolojik duruma göre belirlenen Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022'deki referanslar ile kıyaslanmıştır (106). Elde edilen değerlerin %67'nin altında olması yetersiz, %67-%133 aralığında olması yeterli kabul edilmiştir (107).

Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 (HEI-2015): Sağlıklı Yeme İndeksi her beş senede bir yenilenen Amerika Sağlıklı Beslenme Rehberi önerileri doğrultusunda bireylerin beslenme önerilerine uyumlarını ölçmek için geliştirilen bir ölçektir. Çeşitli besin gruplarının ve besin öğelerinin yer aldığı toplam 13 bileşenden oluşmaktadır. Bireyin her 1000 kkal için tüketilen besin grubu veya besin ögesi alım miktarına göre alt grupların puanı belirlenmekte ve toplam indeks puanı hesaplanmaktadır. EK-7'de Sağlıklı Yeme İndeksi alt grupları ve hesaplama için puanları gösterilmiştir (108).

Çalışmadan elde edilen besin tüketim kayıtları ile çalışma başında (1. Hafta), ortasında (6. Hafta) ve sonunda (12. Hafta) HEI-2015 hesaplanmış, diyet kaliteleri değerlendirilmiştir.

Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği: Martinez-Gonzalez ve ark (109) tarafından geliştirilen ölçeğin, ülkemizde güvenilirlik ve geçerliliği Pehlivanoglu ve ark (110) tarafından yapılmıştır. Bu ölçekte, 12 tanesi besin tüketim sıklığı ve 2 tanesi besin tüketim alışkanlıkları ile ilgili olmak üzere toplam 14 tane soru bulunmaktadır. Ölçekte bireylerin yemeklerde kullandıkları temel yağ çeşidi, günlük tüketilen zeytinyağı miktarı, meyve ve sebze porsiyonları, margarin-tereyağı ve kırmızı et tüketimi, haftalık olarak tüketilen şarap, bakliyat, balık-deniz ürünü, çerez, kabuklu yemiş, pasta, zeytinyağlı domates sosu tüketimi ve beyaz etin kırmızı ete oranla daha çok tercih edilip edilmediği yer almaktadır. Tüketim miktarına göre sorulan her soru için 1 ya da 0 puan alınmakta olup, toplam puanın hesaplaması yapılmaktadır. Toplam puanın ≤ 5 olması düşük uyum, 6-9 olması orta uyum ve ≥ 10 yüksek uyum şeklinde değerlendirilmektedir. (110).

Bu çalışmada Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği, çalışma başlangıcında (1.hafta), çalışmanın ortasında (6. haftada) ve çalışmanın sonunda (12.haftada) sorgulanmış; bireylerin tıbbi beslenme tedavisine uyumları değerlendirilmiştir (EK-3).

3.3.3. Antropometrik Ölçümlerin ve El Kavrama Gücünün Alınması

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların çalışmanın başlangıcında (1.hafta), çalışmanın ortasında (6. haftada) ve çalışmanın sonunda (12. haftada) araştırmacı diyetisyen tarafından antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, üst orta kol çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlığı) alınmıştır.

Vücut ağırlığı: Bireylerin vücut ağırlıkları 150 g ağırlığa dayanıklı 0.1 kg' a duyarlı tartı ile ölçülmüştür. Ağırlık ölçümü yapılırken bireylerin ince kıyafetli ve ayakkabısız olmasına; ölçümün defekasyon sonrasında aç karnına yapılmasına dikkat edilmiştir (111).

Boy uzunluğu: Boy uzunluğu ölçümü, ayaklar yan yana ve baş frankfort düzleminde iken stadiometre ile yapılmıştır (111)

Beden Kütle İndeksi: Bireylerin boy ve ağırlık ölçümlerinden faydalanarak BKİ değerleri hesaplanmıştır. Değerlendirme ve yorumlanmasında DSÖ referanslarından faydalanılmıştır (112).

Bel çevresi: Birey ince kıyafetli iken, ayakta, karın normal gevşek pozisyonda, kollar yanda sarkıtılmış ve bacaklar bitişik durumda iken en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası bulunup orta noktadan geçen çevre esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. Bel çevresi DSÖ referanslarına göre değerlendirilmiş; kadınlarda 80 cm ve altı normal, 80-88 cm arası risk, 88 cm ve üzeri ise yüksek risk olarak değerlendirilmiştir (113).

Kalça çevresi: Kalça çevresinin ölçümü için bireyin yan tarafında durularak, en yüksek noktadan çevre ölçümü yapılmıştır (113)

Bel kalça oranı: Bel ve kalça çevresi ölçümü verilerinden faydalanarak bel çevresinin kalça çevresine oranı hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü referanslarına göre erkeklerde 0.90, kadınlarda ise 0.85'in üzeri risk grubu olarak değerlendirilmiştir (113).

Üst Orta Kol Çevresi: Kol dirsekten 90° bükülmüş, ve omuzda akromial çıkıntı ile dirsekte olekranon çıkıntı arası orta nokta işaretlenmiş ve mezüra ile kol çevresi ölçülmüştür. Ölçüm esnasında katılımcının ayakta dik durması istenmiştir (107).

Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (TDKK): Bireylerin TDKK ölçümleri için bireyler ayakta iken sağ kolları dirsekten 90° bükülmüş ve akromion (omuz) ile olekranon (dirsek) çıkıntıları arası nokta bulunmuş ve işaretlenmiştir. Ardından kol serbest bırakılmıştır. Sol elin işaret ve başparmağı ile tutulmuş ve sağ el kullanılarak kaliper ile işaretli yerden ölçüm yapılmıştır (111)

Üst orta kol kas çevresi: Triseps deri kıvrım kalınlığı ve üst orta kol çevresi ölçümünden faydalanılarak hesaplanmıştır (107).

Üst orta kol kas alanı: Triseps deri kıvrım kalınlığı ve üst orta kol çevresi ölçümünden faydalanılarak hesaplanmıştır (107).

El kavrama gücü: Çalışmaya katılan bireylerin el kavrama güçleri, el dinamometresi kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler, bireyler ayakta, dirsek ve el bileği tam ekstansiyonda iken yapılmıştır. Sağ ve sol elin 5'er saniye ara ile ölçümleri ikişer kez tekrarlanarak, ortalamaları alınmış ve değerler kilogram cinsinden kaydedilmiştir (114).

3.3.4. Fiziksel Aktivite Durumunun Saptanması

Fiziksel aktivite durumunun saptanmasında 24 saatlik fiziksel aktivite kaydı formu kullanılmıştır. Aktiviteler için harcanan sürelerinin toplamının 24 saat (1440 dakika) olmasına dikkat edilmiştir. Aktiviteler için harcanan süre, dakikadaki bazal metabolizma hızı (BMH) ve her aktivite için saptanan fiziksel aktivite oranı (PAR) ile çarpılarak toplam enerji harcaması hesaplanmıştır. Fiziksel aktivite düzeyi (PAL) toplam enerji harcamasının BMH'ya bölünmesi ile bulunmuştur. Bireyler fiziksel aktivite düzeyi değerine göre 1.4-1.69 arasında ise sedanter/hafif aktivite, 1.70-1.99 arasında ise aktif/orta aktivite fiziksel aktivite ve 2.0-2.40 aralığında ise ağır/ağır aktivite olarak sınıflandırılmıştır (115).

Bu değerlendirme, çalışmanın başlangıcında (1.hafta), çalışmanın ortasında (6. haftada) ve çalışmanın sonunda (12.haftada) araştırmacı diyetisyen tarafından yapılmıştır.

3.3.5. Biyokimyasal Bulguların Alınması

Biyokimyasal bulgular, bireylerin rutin kontrollerinde hasta dosyalarından kaydedilmiş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi laboratuvar referansları ile değerlendirilmiştir (EK-8). Plazma açlık glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit (TG), karaciğer enzimleri (Alanin aminotransferaz-ALT, Aspartat aminotransferaz-AST), albümin, kreatinin, CRP (C-Reaktif Protein), hemoglobin ve hematokrit ölçümleri çalışma başında (0.hafta), ortasında (6.hafta) ve sonunda (12.hafta) değerlendirilmiştir.

3.3.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Bireylerin yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, MSQOL-54 ile yapılmıştır. Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği, ilk kez 1995 yılında Vickery ve ark (116) tarafından geliştirilmiş; geçerliliği daha önce test edilmiş olan "Kısa Form-36"ya MS'a özgü 18 madde eklenerek oluşturulmuş bir ölçektir. Bu anket 12 bölümden oluşan 54

soru içermektedir. Eklenen 18 soru; genel yaşam kalitesi (2 madde), sağlık stresi (4 madde), cinsel işlevler ve tatmin (5 madde), bilişsel işlevler (4 madde), enerji (1 madde), ağrı (1 madde) ve sosyal işlevler (1 madde) başlıklarından oluşmaktadır. İdman ve ark (117), MSQoL-54 ölçeğinin Türk toplumuna uyarlama ve geçerlilik çalışmasını yapmışlardır. Ölçek çalışma başında (1.hafta), ortasında (6.hafta) ve sonunda (12.hafta) uygulanmıştır.

3.3.7. Beck Depresyon Envanteri

Beck Depresyon Envanteri'nin Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirliği Hisli (118) tarafından yapılmıştır. Ölçekte toplam 21 madde yer almaktadır ve her madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Depresyonun şiddetini ölçmek, tedavi ile olan değişimleri izleyebilmek ve hastalığı tanımlayabilmek amacıyla tasarlanmıştır. Ölçeğin orijinali klinisyenin yüksek sesle hastaya okunması şeklinde tasarlanmış iken, ölçek daha sonra kendini değerlendirme ölçeği olarak uygulanmaya başlanmıştır. Şiddet olarak; 0-9=Minimal, 10-16=Hafif, 17-29=Orta, 30-63=Şiddetli, şeklinde yorumlanmaktadır (119). Bu ölçek çalışma başında (1.hafta), ortasında (6.hafta) ve sonunda (12.hafta) uygulanmıştır.

3.3.8. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale -EDSS)

Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, Kurtzke ve ark (38) tarafından ilk kez 1983 yılında geliştirilmiş, günümüzde MS'li bireylerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir ölçektir. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilmektedir. 0.5 aralıklı basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0'ın, normal nörolojik bakıyı; 10'un, MS'e bağlı ölümü ifade ettiği belirtilmiştir. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeğinde puanlar, MS'te kötüleşme arttıkça artmaktadır. Sıfırdan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilmektedir. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği puanı, 1.0-4.0 arasında işlevsel sistemleri (piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak-mesane, mental ve diğer), 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon

durumunu göstermektedir. Değerlendirme bireyin aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanmaktadır. Değerlendirmeye göre; 6.0 puandan itibaren bireyin destek gereksinimi olduğu kabul edilmektedir. Sınıflamada, 6.0, tek taraflı desteğe; 6.5 iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu; 7.0'dan itibaren ise tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık ifade etmektedir Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği puanları, ilgili kliniğin nöroloji uzmanı tarafından çalışma başında (0. hafta), ortasında (6.hafta) ve çalışma sonunda (12. hafta) değerlendirilmiştir.

3.4. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 22.0 ve MS Excel programlarıyla analiz edilmiştir. Verilerin ifade edilmesinde sayı (S), yüzde (%), ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), ortanca, alt ve üst değerleri kullanılmıştır. Dağılımlar çarpıklık ve sivrilik değerleri üzerinden değerlendirilmiştir. İkili kıyaslamalarda Bağımlı Örneklemelerde t testi, Bağımsız Örneklemelerde t testi, Man Wihtney U testi ve Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanılmıştır. Üçlü kıyaslamalarda tek yönlü varyans analizi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Friedmann Testi, Kruskal Wallis H testi, çift yönlü varyans analizi, tekrar ölçümlerde çift yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Levene testi varyans homojenliğini tespit için kullanılmıştır. Post-hoc analizlerinde Bonferroni düzeltmesi, Games Howell Dunn's testi, Dunnett testleri ve klasik ikili karşılaştırma testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik verilerin kıyaslanmasında, Pearson chi-square, Fisher Exact testi ve Likelihood Ratio testleri kullanılmıştır. Yorumlamalar %95 güven düzeyinde gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterlerini Sağlayan ve İlk Görüşmeleri Tamamlanan Bireylere Ait Bulgular

Çalışma kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü toplam 92 MS tanısı almış bireye ulaşılmış ve ilk hafta görüşmeleri yapılmıştır. Çalışmaya devam eden 38 birey bu örneklem grubu içinden seçilmiş ve randomize edilmiştir.

Tablo 4.1.'de çalışma kriterlerin karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü bireylerin genel özellikleri verilmiştir. Bireylerin 18-60 yaş aralığında olup, yaş ortalamalarının $36,5 \pm 10,38$ yıl ve yaş sınıflamasına göre en fazla katılımcının 25-34 yaş aralığında olduğu saptanmıştır. Bireylerin 1 ile 19 yıl aralığında eğitim aldığı kaydedilmiş olup, ortalama eğitim süresinin $9,7 \pm 4,62$ yıl olduğu ve %32,6'sının üniversite mezunu olduğu gözlenmiştir. Çalışma durumları değerlendirildiğinde çoğunluğun (%59,8) ev hanımlarından olduğu görülmüştür. Sigara ve alkol kullanımları değerlendirildiğinde, bireylerin %28,3'ünün sigara kullandığı ($3,5 \pm 8,46$ adet/gün); %13'ünün alkol tükettiği gözlenmiştir. Alkol tüketen bireylerin %18,2'sinin rakı, %54,5'unun bira ve %27,3'ünün şarap tükettikleri belirlenmiştir.

Tablo 4.2.'de bireylerin sağlık durumlarına ilişkin bulguları yer almaktadır. Bireylerin ortalama $6,3 \pm 6,00$ yıl önce MS tanısı aldıkları, $5,7 \pm 5,52$ yıldır tedavi gördükleri ve son iki yılda $1,1 \pm 2,30$ kez atak geçirdikleri belirlenmiştir. Bireylerin %17,4'ünün ailesinde (en sık 1. ve 3. derece akrabalarda) MS varlığı gözlenmiştir. Bireylerin %32,6'sının MS'e eşlik eden doktor tarafından tanılanmış hastalığı olduğu, görülen en sık hastalığın ICD-10'a göre endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar sınıfı içinde yer alan tiroid bezi bozuklukları (%8,7) olduğu saptanmıştır.

Bireylerin ilaç kullanımları ve besin desteği kullanımları değerlendirildiğinde; %85,9'unun hastalığa özgü ilaç kullandığı ve en sık kullanılan ilacın fingolimod (%23,9) olduğu gözlenmiştir. Hastalığa özgü ilaçlar dışında bireylerin %34,8'inin ek ilaç kullandığı ve hastalık tedavisi dışında en çok kullanılan ilaç türünün ATC sınıflamasına sinir sistemi ilaçları (%15,2) olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak bireylerin %40,2'sinin

besin desteği kullandığı, en sık kullanılan besin desteğinin D vitamini olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin genel özellikleri (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Yaş (yıl)	36,5±10,38	18-60
Eğitim süresi (yıl)	9,7±4,62	1-19
	S	%
Yaş (yıl)		
19-24	15	16,3
25-34	29	31,5
35-44	25	27,2
45-54	21	22,8
55-64	2	2,2
Eğitim durumu		
Okuryazar	4	4,3
İlkokul	29	31,5
Ortaokul	9	9,8
Lise	20	21,8
Üniversite	30	32,6
Medeni hali		
Evli	56	60,9
Bekâr	36	39,1
Çalışma Durumu		
Çalışmıyor	64	69,6
Çalışıyor	28	30,4
Meslek		
Ev hanımı	56	60,9
Memur	11	12,0
Öğrenci	8	8,6
İşçi	4	4,3
Serbest meslek	11	12,0
Diğer	2	2,2
Sigara kullanımı		
Kullanıyor	26	28,3
Kullanmıyor	59	64,1
Bıraktı	7	7,6
Alkol kullanımı		
Kullanıyor	12	13,0
Kullanmıyor	80	87,0

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin sağlık durumlarına ilişkin özellikleri (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
MS tanı zamanı (yıl)	6,3±6,00	1,0-25,0
MS tanı alma yaşı	30,1±9,63	14,0-55,0
MS tedavi süresi (yıl)	5,7±5,52	1,0-5,5
Son iki yılda geçirilen atak sayısı	1,1±2,30	0,0-5,0
	S	%
Ailede MS öyküsü		
Yok	76	82,6
Var	16	17,4
Ailedeki MS öyküsü derecesi		
1.derece	6	37,5
2.derece	4	25,0
3.derece	6	37,5
MS'e eşlik eden hastalık varlığı		
Yok	62	67,4
Var	30	32,6
MS'e eşlik eden hastalıklar*		
Endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar	8	8,7
Sinir sistemi hastalıkları	6	6,6
Dolaşım sistemi hastalıkları	4	4,3
Kan ve kan yapıcı organ hastalıkları ve bağışıklık sistemini içeren hastalıklar	4	4,3
Solunum sistemi hastalıkları	3	3,3
Akıl ve davranış bozuklukları	2	2,2
Enfeksiyon ve paraziter hastalıklar	2	2,2
Yaralanma, zehirlenme ve dış nedenlere bağlı diğer durumlar	1	1,1
Sindirim sistemi hastalıkları	1	1,1
Göz ve gözle bağlantılı doku hastalıkları	1	1,1
MS ilaç tedavisi		
Kullanmıyor	13	14,1
Kullanıyor	79	85,9
MS tedavisi için kullanılan ilaçlar		
Fingolimod	22	28,0
Dimetil fumarat	11	14,0
İnterferon beta-1a	11	14,0
Glatiramer asetat	10	13,0
Teriflunomid	10	13,0
Ocrelizumab	7	9,0
Nataluzimab	6	7,0
İnterferon beta-1b	1	1,0
Peginterferon beta-1a	1	1,0

Tablo 4.2. (Devam) Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin sağlık durumlarına ilişkin özellikleri (n=92).

	S	%
MS tedavisi dışında ilaç kullanımı		
Kullanmıyor	60	65,2
Kullanıyor	32	34,8
MS tedavisi dışında kullanılan ilaç türleri**		
Sinir Sistemi ilaçları	14	15,2
Sistemik hormonal preparatlar (Seks hormonları ve insülinler hariç)	10	10,9
Kardiyovasküler sistem ilaçları	4	4,3
Solunum sistemi ilaçları	3	3,3
Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları	2	2,2
Kan ve kan üreten organ ilaçları	1	1,1
Besin desteği kullanımı		
Kullanmıyor	55	59,8
Kullanıyor	37	40,2
Kullanılan besin desteği türleri***		
D vitamini	22	23,9
B ₁₂ vitamini	8	8,7
B kompleks vitamini	5	5,4
Ferrosanol	4	4,3
Multivitamin kompleksi	2	2,2
Glikozamin fosfat	1	1,1
n-3 yağ asitleri	1	1,1
Beta gluklan	1	1,1
Kalsiyum	1	1,1

* Birden fazla hastalık tanımlanmıştır.

**Birden fazla ilaç kullanımı tanımlanmıştır.

***Birden fazla besin desteği kullanımı tanımlanmıştır.

Tablo 4.3’de bireylerin öğün alışkanlıkları, beslenme eğitimi alma durumları ve besin tercihlerindeki değişimlere ilişkin bulgular yer almaktadır. Bireylerin ortalama $2,4 \pm 0,54$ ana öğün ve $1,5 \pm 1,00$ ara öğün tükettikleri belirlenmiştir. Bireylerin %60,9’unun öğün atladığı, öğün atlayanların en sık atladıkları öğünün öğle öğünü (%82,1) olduğu ve en çok öğün atlama nedeninin ise alışkanlığın olmaması olduğu kaydedilmiştir. Herhangi bir nedenle beslenme eğitimi alan bireylerin, örneklemin sadece %17,4’ünü oluşturduğu ve bu bireylerin beslenme eğitimlerini diyetisyenden aldıkları saptanmıştır. Hastalığa özgü tıbbi beslenme tedavisi uygulayan sadece bir birey olduğu ve bu bireyin de Akdeniz Diyeti’ne uygun beslendiğini ifade ettiği kaydedilmiştir. Bunun yanında bireylerin %32,6’sının MS tanısı aldıktan sonrası

beslenmelerinde değişiklik yaptığı ve en sık ifade edilen değişimin tuz ve şeker tüketiminde azalma olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin öğün alışkanlıkları, beslenme eğitimi alma durumları ve besin tercihlerindeki değişime ilişkin bulgular (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Ana öğün sayısı	2,4±0,54	2,0-6,0
Ara öğün sayısı	1,5±1,00	1,0-3,0
Total öğün sayısı	3,9±1,23	2,0-6,0
	S	%
Öğün atlama		
Evet	56	60,9
Hayır	36	39,1
En çok atlanan öğün		
Sabah	10	17,9
Öğle	46	82,1
Öğün atlama nedeni		
Zaman yetersizliği	13	23,2
Canı istemiyor	17	30,6
Üşeniyor	4	7,1
Alışkanlığı yok	18	32,0
Diğer	4	7,1
Beslenme tedavisi alma durumu		
Alıyor	16	17,4
Almıyor	76	82,6
Hastalığa öğü beslenme tedavisi uygulama durumu		
Uyguluyor	1	1,1
Uygulamıyor	91	98,9
Besin tercihinde değişiklik durumu		
Yok	62	67,4
Var	30	32,6
Besin tercihlerinde yapılan değişimler		
Tuz ve şeker tüketiminde azalma	13	40,0
Sebze ağırlıklı beslenme	4	13,0
Karbonhidrat ve yağ tüketiminde azalma	4	13,0
Katı yağ tüketiminde azalma	2	7,0
Kefir tüketimine başlandı	2	7,0
Toplam yemek miktarında artma	1	4,0
Balık tüketiminde artma	1	4,0
Et balık ceviz tüketimim arttı	1	4,0
Kemik suyu tüketimine başlandı	1	4,0
Süt ve ürünleri tüketimi azaltıldı	1	4,0

Tablo 4.4.'te bireylerin son 6 ayda vücut ağırlıklarındaki değişimleri ve çatal-bıçak kullanımlarındaki zorluklarına ilişkin veriler yer almaktadır. Bireylerin %34,8'inin ağırlık artışlarının olduğunu belirttiği ve son 6 aydaki vücut ağırlığı değişiminin ortalama $1,0 \pm 4,26$ kg olduğu saptanmıştır. Çatal bıçak kullanımında zorluk yaşayanlar katılımcıların %9,8'ini oluşturmaktadır ve yaşanan zorlukların parmaklarda (%3,3) ya da elde güçsüzlük (%6,5) olduğu belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin vücut ağırlıklarındaki değişim ile çatal-bıçak kullanımında zorluk yaşama durumları (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Son 6 ayda vücut ağırlığında değişim (kg)	$1,0 \pm 4,26$	-12,0-15,0
	S	%
Son 6 ayda vücut ağırlığında değişim		
Değişiklik olmadı	39	42,4
Arttı	32	34,8
Azaldı	21	22,8
Çatal bıçak kullanımında zorluk yaşama		
Yok	83	90,2
Var	9	9,8
Güçsüzlük Kaynağı		
Parmaklarda güçsüzlük	3	34,0
Elde güçsüzlük	6	66,0

Bireylerin besin tüketim kayıtlarından elde edilen veriler kullanılarak hesaplanan diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğelerinin miktarları ve gereksinmeyi karşılama yüzdeleri Tablo 4.5.'de gösterilmiştir. Bireylerin diyetle posa, B₆ vitamini, potasyum, kalsiyum ve demir alımları gereksinmenin altında; A vitamini, sodyum ve fosfor alımları ile n-3 ve n-6 yağ asitlerinin enerjiyi karşılama yüzdeleri gereksinmenin üzerinde bulunmuştur.

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları ve TÜBER 2022'ye göre gereksinim karşılama durumları (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst	Gereksinmeyi karşılama %
Enerji (kcal)	1455,0 $\pm$ 420,45	554,5-2449,0	118,0
Enerji (kcal/kg)	23,3 $\pm$ 8,31	10,0-48,6	-
Karbonhidrat (g)	153,5 $\pm$ 52,62	55,2-285,6	118,0
Karbonhidrat %	43,1 $\pm$ 6,90	27,0-56,0	-
Protein (g)	55,6 $\pm$ 18,23	23,2-111,2	79,0
Protein (g/kg)	0,9 $\pm$ 0,35	0,4-2,2	-
Bitkisel protein (g)	22,8 $\pm$ 8,91	5,6-51,0	-
Hayvansal protein (g)	32,8 $\pm$ 15,11	2,7-87,4	-
Protein %	15,8 $\pm$ 2,92	10,0-23,0	-
Yağ (g)	67,0 $\pm$ 21,80	24,5-124,7	-
Yağ %	41,1 $\pm$ 6,51	26,0-59,0	-
Doymuş yağ asitleri (g)	25,3 $\pm$ 10,09	8,3-62,5	-
Tekli doymamış yağ asitleri (g)	22,8 $\pm$ 8,17	7,0-51,5	-
Çoklu doymamış yağ asitleri (g)	13,4 $\pm$ 6,19	4,6-32,2	-
n-3 yağ asitleri (g)	1,3 $\pm$ 1,05	0,4-8,4	109,0
n-3 yağ asitlerinin enerji alımına katkısı (%)	0,8 $\pm$ 0,53	0,3-4,0	166
n-6 yağ asitleri (g)	11,6 $\pm$ 5,70	3,6-30,8	-
n-6 yağ asitlerinin enerji alımına katkısı (%)	7,1 $\pm$ 2,69	2,7-16	179
Kolesterol (mg)	299,0 $\pm$ 148,76	14,6-818,3	-
Posa (g)	15,8 $\pm$ 5,85	6,3-36,2	64,0
Çözünür posa (g)	5,1 $\pm$ 2,10	2,1-13,6	-
Çözünmez posa (g)	10,2 $\pm$ 4,02	4,3-24,3	-
A vitamini (µg)	978,6 $\pm$ 974,44	194,2-6191,0	151,0
E vitamini (mg)	13,5 $\pm$ 5,90	4,8-30,1	-
Tiamin (mg)	0,7 $\pm$ 0,25	0,2-1,8	-
Riboflavin (mg)	1,2 $\pm$ 0,42	0,4-2,5	73,0
Niasin (mg)	10,3 $\pm$ 5,23	2,7-30,4	-
Pantetonik asit (mg)	4,2 $\pm$ 1,51	1,5-9,7	85,0
B ₆ vitamini (mg)	1,0 $\pm$ 0,35	0,4-2,0	64,0
Biotin (µg)	37,1 $\pm$ 13,59	10,0-87,7	93,0
Toplam folik asit (µg)	237,3 $\pm$ 90,46	79,5-576,8	72,0
B ₁₂ Vitamini (µg)	3,9 $\pm$ 3,55	0,3-22,1	97,0
C vitamini (µg)	85,4 $\pm$ 56,40	7,4-376,9	90,0
Sodyum (mg)*	2847,9 $\pm$ 1374,64	1275,6-10566,3	142,0
Potasyum (mg)	1919,7 $\pm$ 593,70	887,3-3361,2	55,0
Kalsiyum (mg)	592,0 $\pm$ 202,99	213,6-1211,6	62,0
Magnezyum (mg)	218,0 $\pm$ 72,97	82,9-460,6	73,0
Fosfor (mg)	920,1 $\pm$ 263,88	402,4-1438,9	167,0
Demir (mg)	8,2 $\pm$ 2,60	3,4-14,4	51,0
Çinko (mg)	8,0 $\pm$ 2,74	3,3-21,5	79,0

* Tuzdan gelen sodyum hesaplanmamıştır.

Tablo 4.6.'da bireylerin Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanı ve sınıflaması yer almaktadır. Bireylerin Akdeniz Diyeti Uyum puanları ortalaması $6,1 \pm 2,08$ olup, orta düzeyde uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Akdeniz Diyeti Uyumuna göre sınıflandırıldığında katılımcıların en çok orta düzeyde uyum (%58,7) gösterdikleri belirlenmiştir.

Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanı ve sınıflaması (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği Toplam Puanı	$6,1 \pm 2,08$	1,0-10,0
	S	%
Akdeniz Diyeti Uyumu Sınıflaması		
Düşük düzeyde uyum	35	38,0
Orta düzeyde uyum	54	58,7
Yüksek düzeyde uyum	3	3,3

Bireylerin fiziksel aktivite ve toplam enerji harcamaları Tablo 4.7.'de değerlendirilmiştir. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyi ortalamasının orta aktiviteye uygun şekilde $1,7 \pm 0,19$ olduğu gözlenmiştir. Fiziksel aktivite sınıflamasında ise %48,9'unun hafif, %46,7'sinin orta ve % 4,3'ünün ağır aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin fiziksel aktivite ve toplam enerji harcaması düzeyleri (n=92).

Enerji harcaması	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Toplam enerji harcaması (kkal)	$2346,4 \pm 347,53$	1506,4-3501,62
Fiziksel aktivite düzeyi	$1,7 \pm 0,19$	1,2-2,09
	S	%
Fiziksel aktivite sınıflaması		
Hafif aktivite	45	48,9
Orta aktivite	43	46,7
Ağır aktivite	4	4,4

Tablo 4.8. ve 4.9.'da bireylerin antropometrik ölçümlerine ilişkin bulgularına yer verilmiştir. Bireylerin BKİ değeri ortalamalarının preobez sınıflamasına uygun olarak $25,2 \pm 4,96$ kg/m² olduğu, %47,8'inin preobez ve %42,6'sının normal BKİ değerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bel çevreleri değerlendirmesinde ise ortalamalarının $81,6 \pm 12,11$

cm olduğu; bel/kalça çevresi ortalamalarının ise kronik hastalıklar için risk sınırının altında olduğu gözlenirse de bel/kalça sınıflamasına göre bireylerin %81,5'unun riskli grupta olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin antropometrik ölçümleri ve el kavrama gücü değerleri (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Vücut Ağırlığı (kg)	65,2±12,95	43,4-106,5
Boy uzunluğu (cm)	160,8±6,01	140,0-178,0
BKİ (kg/m ²)	25,2±4,96	17,3-29,9
Bel çevresi (cm)	81,6±12,11	63,0-114,0
Kalça çevresi (cm)	103,0±9,74	79,0-133,0
Bel kalça oranı	0,8±0,07	0,7-1,0
Üst orta kol çevresi (cm)	29,7±4,61	22,5-49,0
Triseps deri kıvrım kalınlığı (cm)	2,0±0,70	0,4-3,4
Ortalama el kavrama gücü (kg)	23,9±4,82	12,1-36,3
Sağ el kavrama gücü (kg)	24,7±5,00	10,5-35,6
Sol el kavrama gücü (kg)	23,2 ±5,00	13,3-37,6

Tablo 4.9. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranlarına göre dağılımları (n=92).

	S	%
BKİ (kg/m²)		
<18.5	3	3,3
18.5-19.9	6	6,5
20.0-24.9	39	42,4
25.0-29.9	44	47,8
Bel Çevresi (cm)		
<80	48	52,0
≥80-88	19	21,0
≥88	25	27,0
Bel Kalça Oranı		
<0.85	17	18,5
≥0.85	75	81,5

Tablo 4.10.'da bireylerin biyokimyasal bulgularına ilişkin verileri değerlendirilmiştir. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ortalama değerinin referans aralığının üzerinde, serum kreatinin ve hematokrit değerinin referans aralığının altında, diğer biyokimyasal bulguların referans aralıkları içinde olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin biyokimyasal göstergeleri (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst	Referans değerler
Açlık glikoz (mg/dL)	95,1±18,52	68,0-247,0	74-106
Açlık insülini (IU/mL)	8,0±5,32	1,7-35,9	2,6-24,9
Total kolesterol (mg/dL)	191,0±43,60	111,0-325,0	90-200
LDL kolesterol (mg/dL)	110,6±36,89	55,0-231,2	30-100
HDL kolesterol (mg/dL)	59,4±14,69	30,0-110,0	40-60
Trigliserit (mg/dL)	106,0±59,94	37,0-300,0	0-150
ALT (U/L)	18,0±13,00	3,0-104,0	0-41
AST (U/L)	19,4±12,09	10,0-109,0	0-37
Albümin (g/L)	42,9±3,82	32,8-52,0	35-55
Kreatinin (mg/dL)	0,6±0,10	0,4-1,0	0,7-1,2
CRP (mg/L)	3,2±5,38	0,1-35,4	0-5
Hemoglobin (g/dL)	12,3±1,35	8,4-14,7	12-16
Hematokrit (%)	38,0±4,67	10,6-46,8	40-54

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein

Tablo 4.11.'de bireylerin EDSS puanları, yaşam kaliteleri ve depresyon belirtilerine ilişkin bulgular verilmiştir. Bireylerin EDSS puan ortalaması 1,6±1,04 olarak saptanmıştır. Yaşam kalitesi alt gruplarından bileşik mental sağlık ortalama puanı 47,7±17,41'dir ve alt gruplarından en çok duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlaması puanı yüksek çıkmıştır. Bileşik fiziksel sağlık puanı ise 65,2±19,99 olarak bulunmuş, en yüksek puanın ağrı alt grubundan katkı sağladığı gözlenmiştir. Depresyon belirtileri incelendiğinde %42,4'ünde belirti gözlenmediği, %27,2'sinde hafif, %25,0'ında orta depresyon belirtisi olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.11. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin EDSS, yaşam kalitesi ve depresyon ölçeği puanlarına ilişkin bulguları (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
EDSS puanı	1,6±1,04	0,0-5,5
MSQOL-54 Yaşam Kalitesi Ölçeği		
Genel yaşam kalitesi	5,4±1,80	1,6-9,9
Duygusal esenlik	9,8±3,35	0,0-14,0
Duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlaması	14,3±10,05	0,0-24,0
Bilişsel işlev	10,5±3,98	0,0-15,0
Sağlık endişesi	7,7±2,64	0,0-11,0

Tablo 4.11. (Devam) Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireylerin EDSS, yaşam kalitesi ve depresyon ölçeği puanlarına ilişkin bulguları (n=92).

	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Bileşik Mental Sağlık	47,7 $\pm$ 17,41	7,8-70,9
Sağlık algılaması	9,0 $\pm$ 3,86	0,0-16,2
Enerji, yorgunluk	5,8 $\pm$ 1,68	2,4-8,6
Fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlaması	7,4 $\pm$ 5,16	0,0-12,0
Fiziksel sağlık	12,5 $\pm$ 4,57	0,9-17,0
Ağrı	7,8 $\pm$ 2,84	1,7-11,0
Cinsel işlev	6,1 $\pm$ 2,40	0,0-8,0
Sosyal işlev	8,9 $\pm$ 2,56	2,0-12,0
Sağlık endişesi	7,7 $\pm$ 2,64	0,0-11,0
Bileşik Fiziksel Sağlık	65,2 $\pm$ 19,99	19,6-92,5
Beck Depresyon Ölçeği Toplam Puanı	12,7 $\pm$ 9,46	0,0-46,0
	S	%
Beck Depresyon Ölçeği Sınıflaması		
Depresyon belirtisi yok	39	42,4
Hafif düzey depresyon belirtisi	25	27,2
Orta düzey depresyon belirtisi	23	25,0
Şiddetli düzey depresyon belirtisi	5	5,4

4.2. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Genel Tanımlayıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 92 bireyden, 20 birey kontrol ve 18 birey çalışma grubu olmak üzere toplam 38 birey ile araştırma protokolü tamamlanmıştır. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların genel tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.12.'de verilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 37,6 $\pm$ 10,47 yıl olup, çalışma grubu yaş ortalaması 35,6 $\pm$ 11,69 yıl, kontrol grubu yaş ortalaması 39,4 $\pm$ 9,28 yıldır ve yaş ortalamaları ve dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Eğitim düzeyi, çalışma durumu ve meslek açısından çalışma grubu ile kontrol grubunda dağılımın benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$). Katılımcıların eğitim süreleri, müdahale grubunda 10,0 $\pm$ 4,41 yıl, kontrol grubunda 8,6 $\pm$ 4,17 yıl olarak saptanmış ve eğitim sürelerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Çalışma grubunda katılımcıların daha çok bekar, kontrol grubundaki katılımcıların ise

daha çok evli katılımcılardan oluştuğu ve medeni duruma göre bu dağılımın gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır ($p=0,023$).

Katılımcıların sigara kullanma durumları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Sigara içen katılımcıların içtikleri günlük sigara sayısının çalışma grubunda (%29) ortalama $19,2\pm 20,84$ adet, kontrol grubunda (%25) ise ortalama $10,2\pm 7,59$ adet sigara olduğu saptanmıştır. Alkol tüketimleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda alkol tüketen katılımcı yokken, çalışma grubunun %22,2'sinin günde ortalama $11,0\pm 12,46$ ml bira (ortalalama %5 alkol içeriği üzerinden 0,55 ml etanol) tükettiği (Tabloda gösterilmemiştir) ve bu durumun gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur ($p=0,041$).

Tablo 4.12. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların genel tanımlayıcı özellikleri.

	Çalışma grubu (n=18)		Kontrol grubu (n=20)		Toplam (n=38)		
	$\bar{x}\pm SS$	Alt-Üst	$\bar{x}\pm SS$	Alt-Üst	$\bar{x}\pm SS$	Alt-Üst	
Yaş ortalaması (yıl)	$35,6\pm 11,68$	21,0-54,0	$39,4\pm 9,28$	19,0-51,0	$37,6\pm 10,47$	19,0-54,0	0,264 ^a
	S	%	S	%	S	%	p
Yaş (yıl)							0,084 ^b
19-24	3	16,7	2	10,0	5	13,2	
25-34	8	44,4	3	15,0	11	28,9	
35-44	2	11,1	8	40,0	10	26,3	
45-54	5	27,8	7	35,0	12	31,6	
Eğitim durumu							0,519 ^b
İlkokul	5	27,8	10	50,0	15	39,5	
Ortaokul	2	11,1	1	5,0	3	7,8	
Lise	4	22,2	4	20,0	8	21,1	
Üniversite	7	38,9	5	25,0	12	31,6	
Medeni hali							0,023 ^c
Evli	8	44,4	16	80,0	24	63,2	
Bekâr	10	55,6	4	20,0	14	36,8	
Çalışma Durumu							0,944 ^c
Çalışmıyor	7	38,9	8	40,0	15	39,5	
Çalışıyor	11	61,1	12	60,0	23	60,5	

Tablo 4.12. (Devam) Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların genel tanımlayıcı özellikleri.

	S	%	S	%	S	%	p
Meslek							0,979 ^b
Ev hanımı	10	55,4	11	55,0	21	55,2	
Memur	4	22,2	3	15,0	7	18,4	
İşçi	1	5,6	2	10,0	3	7,9	
Serbest meslek	1	5,6	1	5,0	2	5,3	
Öğrenci	1	5,6	2	10,0	2	5,3	
Diğer	1	5,6	1	5,0	3	7,9	
Sigara kullanımı							0,976 ^b
Kullanıyor	5	27,8	5	25,0	10	26,3	
Kullanmıyor	12	66,6	14	70,0	26	68,4	
Bıraktı	1	5,6	1	5,0	2	5,3	
Alkol kullanımı							0,041 ^d
Kullanıyor	4	22,2	0	0,0	4	10,5	
Kullanmıyor	14	77,8	20	100,0	34	89,5	

^a Bağımsız örneklerde t testi ^b Likelihood Ratio testi ile analiz edilmiştir; ^c Pearson chi-square testi ile analiz edilmiştir; ^d Fisher Exact testi ile analiz edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir.

4.3. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Genel Sağlık Durumlarına İlişkin Bulgular

Tablo 4.13.'de müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların sağlık durumlarına ilişkin özellikleri verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu arasında MS tanı zamanı, tanı yaşı, tedavi süresi ve son iki yılda geçirilen atak sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (her biri için p>0,05). Ayrıca ailede MS öyküsü ve MS'e eşlik eden hastalık varlığı açısından da çalışma grubu ile kontrol grubu istatistiksel olarak benzer dağılım göstermiştir (p>0,05). Çalışma grubunda ICD-10 sınıflamasına göre sinir sistemi hastalıkları (%42,9; epilepsi ve migren) ve kontrol grubunda endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları (%33,3; tiroid hastalıkları) MS'e eşlik eden ve en sık gözlenen hastalıklar olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4.13. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların sağlık durumları.

	Çalışma grubu (n=18)		Kontrol grubu (n=20)		Toplam (n=38)		
	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		
	Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		p
MS tanı zamanı(yıl)	5,1±5,54 2,5 (1,0-20,0)		6,5±5,11 6 (0,5-20,0)		5,8±5,29 5,0 (0,5-20,0)		0,323 ^c
MS tanı alma yaşı (yıl)	35,6±11,69 31,5(21,0-54,0)		39,4±9,28 42(18,0-51,0)		37,5±10,52 38,5 (18-54)		0,121 ^c
MS tedavi süresi (yıl)	5,1±5,54 2,5 (1,0-20)		6,2±5,29 6 (0,5-20,0)		5,7±5,36 4,0 (0,5-20,0)		0,555 ^c
Son iki yılda geçirilen atak sayısı	0,9±1,08 1,0 (0,0-4,0)		1,1±1,57 0 (0,0-5,0)		1,0±1,35 0,5 (0,0-5,0)		0,874 ^c
	S	%	S	%	S	%	p
Ailede MS öyküsü							0,454 ^a
Yok	15	83,3	14	70,0	29	76,3	
Var	3	16,7	6	30,0	9	23,7	
Ailedeki MS Öyküsü Derecesi							0,603 ^b
1.Derece	1	33,3	1	16,7	2	22,2	
2.Derece	1	33,3	1	16,7	2	22,2	
3.Derece	1	33,4	4	66,6	5	55,6	
MS'e eşlik eden hastalık varlığı							0,737 ^a
Yok	7	38,9	6	30,0	13	34,2	
Var	11	61,1	14	70,0	25	65,8	
MS'e eşlik eden hastalıklar*							
Sinir sistemi hastalıkları	3	42,9	-	-	3	23,1	
Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları	2	28,6	2	33,3	4	30,8	
Dolaşım sistemi hastalıkları	1	14,3	1	16,7	2	15,4	
Solunum sistemi hastalıkları	1	14,3	-	-	1	7,7	
Yaralanma, zehirlenme ve dış nedenlere bağlı diğer durumlar	-	-	1	16,7	1	7,7	
Akıl ve davranış bozuklukları	-	-	1	16,7	1	7,7	
Enfeksiyon ve paraziter hastalıklar	-	-	1	16,7	1	7,7	
Kan ve kan yapıcı organ hastalıkları ve bağışıklık sistemini içeren hastalıklar	-	-	1	16,7	1	7,7	
Sindirim sistemi hastalıkları	1	14,3	-	-	1	7,7	

*Birden fazla kronik hastalık tanımlanmıştır. ^a: Fisher Exact testi ile analiz edilmiştir; ^b: Likelihood Ratio testi ile analiz edilmiştir. ^c: Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.14'te katılımcıların ilaç tedavileri ve besin desteği kullanma durumları değerlendirilmiştir. Multiple Skleroz'a yönelik ilaç kullanımları kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,028). En sık kullanılan MS ilaçları çalışma grubunda fingolimod (%27,7) ve interferon beta-1a (%22,2) iken, kontrol grubunda fingolimod (%40) ve dimetil fumarat (%25) olarak gözlenmiştir. Multiple Skleroz tedavisi dışında kullanılan ilaçlar ve besin desteği

kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Multiple Skleroz tedavisi dışında ATC sınıflamasına göre çalışma grubunda tiroid ilaçlarını içeren sistemik hormonal preparatlar (seks hormonları ve insülin hariç), kontrol grubunda antiepileptik, antipsikotik ve analjezikleri içeren sinir sistemi ilaçlarının kullanıldığı saptanmıştır. En çok kullanılan besin desteğinin her iki grupta da D vitamini olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.14. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların ilaç tedavileri ve besin desteği kullanma durumları.

	Çalışma grubu (n=18)		Kontrol grubu (n=20)		Toplam (n=38)		p
	S	%	S	%	S	%	
MS ilaç Tedavisi							0,028^a
Yok	3	16,7	-	-	3	7,9	
Var	15	83,3	20	100,0	35	92,1	
MS tedavisi için kullanılan ilaçlar							
Fingolimod	5	27,7	8	40,0	13	34,1	
İnterferon beta-1a	4	22,2	2	10,0	6	15,8	
Nataluzimab	2	11,1	-	-	2	5,3	
Glatiramer asetat	2	11,1	1	5,0	3	7,9	
Teriflunomid	1	5,6	2	10,0	3	7,9	
Dimetil fumarat	-	-	5	25,0	5	13,2	
Ocreluzimab	1	5,6	1	5,0	2	5,3	
Peginterferon beta-1a	-	-	1	5,0	1	2,6	
MS tedavisi dışında kullanılan ilaçlar							0,118^a
Kullanılmıyor	12	66,7	13	65,0	25	65,8	
Kullanılıyor	6	33,3	7	35,0	13	34,2	
MS tedavisi dışında kullanılan ilaç türleri*							
Sistemik hormonal preparatlar (seks hormonları ve insülin hariç)	4	66,7	1	14,3	5	38,5	
Sinir sistemi ilaçları	1	16,7	3	42,9	4	30,8	
Kardiyovasküler sistem ilaçları	1	16,7	1	14,3	2	15,4	
Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları	-	-	1	14,3	1	7,7	
Solunum sistemi ilaçları	-	-	1	14,3	1	7,7	
Besin desteği kullanım durumu							0,782^b
Hayır	10	55,6	12	60,0	22	57,9	
Evet	8	44,4	8	40,0	16	42,1	
Kullanılan besin desteği türleri**							
D vitamini	4	50,0	6	75,0	10	26,3	
B kompleks vitamini	2	25,0	1	12,5	3	7,9	
B ₁₂ vitamini	1	12,5	1	12,5	2	5,3	
Ferrosanol	2	25,0	-	-	2	5,3	
Glikozamin fosfat	1	12,5	-	-	1	2,6	
Alfa linolenik asit	1	12,5	-	-	1	2,6	
Beta glukan	1	12,5	-	-	1	2,6	
Kalsiyum	-	-	1	12,5	1	2,6	
Multivitamin kompleksi	1	12,5	1	12,5	2	5,3	

* Birden fazla kullanım vardır. ^a: Likelihood Ratio testi ile analiz edilmiştir; ^b: Pearson chi-square testi ile analiz edilmiştir. * $p\leq 0,05$ koyu renkte gösterilmiştir.

4.4. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Öğün Alışkanlıkları, Beslenme Durumları ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.15.'de katılımcıların öğün alışkanlıklarına ilişkin verileri verilmiştir. Her iki grupta da ana, ara ve toplam öğün sayıları, atlanılan öğün ve öğün atlama nedenleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$). Öğle öğünü sırasıyla çalışma ve kontrol grubunda %70,0 ve %92,2 oranında en sık atlanan öğün olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da akşam öğününün hiç atlanmadığı gözlenmiştir (Tabloda gösterilmemiştir). Öğün atlama nedeni olarak, her iki grupta da en çok alışkanlığın olmaması beyan edilmiştir.

Tablo 4.15. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların öğün alışkanlıkları.

	Çalışma grubu (n=18)		Kontrol grubu (n=20)		Toplam (n=38)		
	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		P
	Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		
Ana öğün sayısı	2,5±0,51 2,5 (2,0-3,0)		2,4±0,49 2,0 (2,0-3,0)		2,4±0,50 2,0 (2,0-3,0)		0,356 ^c
Ara öğün sayısı	1,4±1,15 1,0 (0,0-3,0)		1,3±0,85 1,0 (0,0-3,0)		1,3±0,99 1,0 (0,0-3,0)		0,672 ^d
Toplam öğün sayısı	3,9±1,37 4,0 (2,0-6,0)		3,6±1,05 4,0 (2,0-6,0)		3,7±1,20 4,0 (2,0-6,0)		0,467 ^d
	S	%	S	%	S	%	p
En çok atlanan öğün							0,398 ^a
Sabah	3	30,0	1	7,7	4	17,4	
Öğle	7	70,0	12	92,3	19	82,6	
Öğün atlama nedeni							0,533 ^b
Zaman yetersizliği	2	20,0	2	15,4	4	17,5	
Canı istemiyor	2	20,0	4	30,8	6	26,1	
Üşeniyor	1	10,0	-	-	1	4,3	
Alışkanlığı yok	5	50,0	6	46,2	11	47,8	
Diğer	-	-	1	7,7	1	4,3	

^a: Fisher Exact testi ile analiz edilmiştir; ^b: Likelihood ratio testi ile analiz edilmiştir; ^c: Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir; ^d: Bağımsız örneklem için t testi ile analiz edilmiştir.

Müdahale grubuna dahil olan katılımcıların daha önce herhangi bir nedenle beslenme eğitimi alma durumunun gruplara göre dağılımı incelenmiş; %76,3'sünün eğitim almadığı belirlenmiştir. Çalışma grubunun %33,3'ü, kontrol grubunun %15'i sadece ağırlık kontrolü için diyetisyene başvurdıklarını beyan etmiş olup; beslenme eğitimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

($p=0,260$). Her iki grupta da daha önce MS'e özgü tıbbi beslenme tedavisi uygulanmadığı kaydedilmiştir (Tabloda gösterilmemiştir).

Tablo 4.16'da MS tanısı aldıktan sonra katılımcıların besin tercihlerinin değişmesi durumu ve yaşanan değişiklikler incelenmiştir. Multiple Skleroz tanısı aldıktan sonra katılımcıların besin tercihlerinin değişmesi durumu ve yaşanan değişiklikler açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Yapılan değişikliklerden çalışma grubunda en sık tuz ve şeker tüketiminin (%43), kontrol grubunda karbonhidrat ve yağ tüketiminde azaldığı (%37,5) beyan edilmiştir.

Tablo 4.16. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların MS tanısı aldıktan sonra besin tercihlerinin değişme durumu.

	Çalışma grubu (n=18)		Kontrol grubu (n=20)		Toplam (n=38)		p
	S	%	S	%	S	%	
Besin tercihinde değişiklik							0,244 ^a
Yok	11	39,0	12	40,0	23	39,5	
Var	7	61,0	8	60,0	15	60,5	
Besin tercihinde yapılan değişiklik türü							
Tuz ve şeker tüketiminde azalma	3	43,0	1	12,5	4	26,7	
Sebze ağırlıklı beslenme	1	15,0	2	25,0	3	20,0	
Karbonhidrat ve yağ tüketiminde azalma	1	14,0	3	37,5	4	26,7	
Toplam yemek miktarında artma	1	14,0	-	-	1	6,7	
Balık tüketiminde artma	1	14,0	1	12,5	2	13,2	
Katı yağ tüketiminde azalma	-	-	1	12,5	1	6,7	

a: Likelihood Ratio testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.17'de müdahale grubuna dahil olan katılımcıların vücut ağırlıklarındaki değişim ile çatal-bıçak kullanımında zorluk yaşama durumları incelenmiştir. Son 6 ayda vücut ağırlığındaki değişimde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Her iki grupta da son 6 ayda vücut ağırlığındaki değişimin daha çok azalma eğiliminde olduğu beyan edilmiştir. Vücut ağırlığındaki değişim ortalamalarına bakıldığında çalışma grubunda $0,1\pm 2,48$ kg, kontrol grubunda $0,2\pm 4,42$ kg artış gözlenmiştir (Tabloda gösterilmemiştir). Çatal-bıçak kullanımında zorluk yaşanmasında istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmemiştir ve

çalışma grubunun %11'i, kontrol grubunun ise %5'i parmaklarda ya da elde güçsüzlük nedeniyle kavrama problemi yaşadığını belirtmiştir.

Tablo 4.17. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların son 6 ayda vücut ağırlıklarındaki değişim ile çatal-bıçak kullanımında zorluk yaşama durumları.

	Çalışma grubu (n=18)		Kontrol grubu (n=20)		Toplam (n=38)		p
	S	%	S	%	S	%	
Son 6 ayda vücut ağırlığında değişim							0,438 ^a
Değişiklik olmadı	3	16,7	7	35,0	10	26,3	
Arttı	6	33,3	5	25,0	11	29,0	
Azaldı	9	50,0	8	40,0	17	44,7	
Çatal-bıçak kullanımında zorluk yaşama							0,603 ^b
Yok	16	89	19	95	32	91,4	
Var	2	11	1	5	3	8,6	
Güçsüzlük Kaynağı							0,667 ^b
Parmaklarda güçsüzlük	1	50,0	-	-	1	33,3	
Elde güçsüzlük	1	50,0	1	100,0	2	66,7	

^a: Pearson chi-square testi ile analiz edilmiştir.; ^b: Fisher Exact testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.18.'de müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların çalışma ve kontrol gruplarında birinci, altıncı ve on ikinci haftadaki enerji ve makrobesin ögesi alımları değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftada diyetle enerji alımı enerji ortalamaları sırasıyla 1419,1±381,73 kkal/gün, 1050,5±259,14 kkal/gün ve 1051,8±241,02 kkal/gün, kontrol grubundaki 1387,6±340,95 kkal/gün; 1019,8±259,24 kkal/gün; 1010,7±205,26 kkal/gün bulunmuştur. Her iki grupta da çalışma süresince diyetle enerji alımında istatistiksel olarak önemli azalma gözlenmiş; birinci haftada diğer haftalara göre daha yüksek enerji alımı saptanmıştır (Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla p=0,015 ve p<0,001). Bireylerin diyetle kg başına aldıkları enerji her iki grupta da birinci hafta, altıncı ve on ikinci haftaya göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla p=0,024 ve p<0,001). Bireylerin diyetle enerji alımında ve kg başına aldıkları enerjide haftalar arasındaki değişim çalışma ve kontrol grupları için istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (her biri için p>0,05).

Katılımcıların çalışma süresince diyetle karbonhidrat alımları değerlendirildiğinde, çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftadaki alınan karbonhidrat miktarı ortalamaları sırasıyla $143,2 \pm 45,30$ g, $113,9 \pm 32,47$ g ve $114,5 \pm 33,02$ g, kontrol grubunda ise $141,9 \pm 41,27$ g, $107,0 \pm 30,21$ g ve $100,9 \pm 23,76$ g bulunmuştur. Her iki grupta da altıncı ve on ikinci haftalara göre ilk hafta karbonhidrat alımı istatistiksel olarak yüksek bulunurken (Tablo 4.18; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,034$ ve $p=0,002$); değişimin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p=0,768$). Diyetle karbonhidrat alımının günlük enerjiyi karşılama yüzdesi değerlendirildiğinde, hem çalışma süresince her bir grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.18; her biri için $p>0,05$).

Katılımcıların diyetle protein alım miktarlarının ve kg başına alınan protein miktarının her iki grupta da birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda istatistiksel açıdan önemli bir farka neden olmayacak şekilde küçük değişimler gösterdiği (Tablo 4.18; her biri için $p>0,05$); ayrıca bu değişimlerin gruplar arasında da istatistiksel olarak önemli bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (Tablo 4.18; her biri için $p>0,05$). Diyetle günlük alınan protein miktarının enerjiyi karşılama yüzdesi değerlendirildiğinde ise, enerjinin çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $\%16,1 \pm 3,44$, $\%20,2 \pm 4,25$ ve $\%21,2 \pm 3,73$; kontrol grubunda ise $\%15,7 \pm 3,56$, $\%19,2 \pm 4,21$ ve $\%20,6 \pm 5,24$ 'ünün proteinden geldiği saptanmıştır. Enerjinin proteinden karşılanan yüzdesi, her iki grupta da çalışma süresince birinci haftaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artış göstermiştir (Tablo 4.18; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,006$), ancak her iki grupta gerçekleşen değişimin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.18; $p=0,895$). Bireylerin bitkisel protein alım miktarları çalışma süresince ve gruplar arasındaki değişimin karşılaştırmasında benzer bulunmuş (Tablo 4.18; $p>0,05$); diyetle hayvansal protein miktarının çalışma süresince çalışma grubunda farklılık göstermezken (Tablo 4.18; $p=0,598$), kontrol grubunda 6. ve 12. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir (Tablo 4.18; $p=0,022$). Diyetle hayvansal protein

alımlarında çalışma süresince gruplararası değişimin benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 4.18; $p=0,654$).

Katılımcıların diyetle aldıkları toplam yağ miktarı, çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalardaki ortalamaları sırasıyla $67,1\pm20,49$ g, $41,5\pm13,87$ g ve $39,7\pm9,97$ g, kontrol grubunda ise $66,6\pm21,65$ g, $42,5\pm16,08$ g ve $49,8\pm34,65$ g olarak saptanmış; her iki grupta da birinci haftada diğer haftalara göre daha yüksek alım kaydedilmiştir (Tablo 4.18; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Diyetle yağ alımındaki değişim gruplar arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.18; $p=0,557$). Günlük alınan yağ miktarının, enerjiyi karşılama yüzdesi açısından değerlendirildiğinde ise her iki grupta birinci, altıncı ve on ikinci haftalardaki alımlar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu, birinci haftada diğer haftalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.18; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,031$). Diyetle yağdan sağlanan enerjinin yüzdesinde gözlenen farkın gruplar arasında karşılaştırması yapıldığında, istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.18; $p=0,400$).

Katılımcıların diyetle doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi alım miktarları da hesaplanmıştır. Doymuş yağ alımı; çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $25,6\pm8,74$ g, $14,3\pm5,51$ g ve $13,0\pm3,44$ g, kontrol grubunda ise sırasıyla $26,5\pm11,61$ g, $13,4\pm6,25$ g ve $14,0\pm4,4$ g bulunmuştur. Tekli doymamış yağ asidi alımı çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $22,6\pm7,57$ g, $14,4\pm4,85$ g ve $13,8\pm4,45$ g, kontrol grubunda ise $23,5\pm9,02$ g, $14,8\pm5,92$ g ve $15,2\pm4,72$ g bulunmuştur. Diyetle doymuş ve tekli doymamış yağ asidi alımı her iki grupta da birinci haftaya göre altıncı ve on ikinci haftalardan yüksek bulunmuştur (Tablo 4.18; her biri için $p\leq0,05$). Çoklu doymamış yağ asidi alımı; çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $13,2\pm4,79$ g, $8,1\pm3,12$ g ve $8,4\pm3,01$ g ($p=0,024$), kontrol grubunda ise haftalar arasında azalma eğilimi olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.18; $p>0,05$). Diyetle n-3 yağ asitleri alım miktarı her iki grupta da istatistiksel açıdan önemli farklılık göstermemiştir (Tablo 4.18; her biri için $p>0,05$). Diyetle n-6 yağ asitleri alım miktarı çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $11,6\pm4,39$ g, $7,0\pm2,39$ g ve $7,6\pm2,86$ g ($p=0,009$) iken, kontrol

grubunda haftalar arasında azalma eğilimi olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.18; $p>0,05$). Diyetle alınan n-3 ve n-6 yağ asitlerinin enerjiyi karşılama yüzdelерinin de her iki grupta çalışma süresince ve gruplar arası değişimin karşılaştırılmasında benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 4.18; her biri için $p>0,05$) Doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış, n-3 ve n-6 yağ asitlerinin alımlarında haftalar içinde gözlenen değişim, gruplar arasında karşılaştırıldığında hiçbir i için gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.18; her biri için $p>0,05$).

Katılımcıların diyetle kolesterol alım miktarları, çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftada sırasıyla $351,4\pm110,10$ mg, $258,2\pm94,60$ mg ve $290,4\pm88,25$ mg ($p=0,008$), kontrol grubunda ise $324,7\pm134,19$ mg, $277,4\pm141,05$ mg ve $259,3\pm130,17$ mg ($p=0,015$) bulunmuştur. Çalışma süresince kolesterol alımında gözlenen değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında, değişiminin istatistiksel olarak benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 4.18; $p>0,05$).

Katılımcıların diyetle posa alım miktarları çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $15,3\pm5,03$ g, $18,6\pm4,21$ g ve $18,1\pm4,85$ g iken kontrol grubunda $15,1\pm5,13$ g; $19,5\pm8,17$ g; $18,0\pm5,73$ g bulunmuştur. Her iki grupta da haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiş, birinci haftada diğer haftalara göre daha düşük değer saptanmıştır (Tablo 4.18; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,043$ ve $p=0,033$). Toplam posa alımı gibi, katılımcıların çözünür ve çözünmez posa alımları da her iki grupta da birinci haftaya göre altıncı ve on ikinci haftalarda artış göstermiştir. Diyetle çözünür posa alım miktarları; birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda çalışma grubunda sırasıyla $5,0\pm1,92$ g, $5,9\pm1,55$ g ve $5,4\pm1,42$ g ($p=0,011$), kontrol grubunda ise sırasıyla $4,5\pm1,72$ g, $5,9\pm3,45$ g ve $5,4\pm2,45$ g ($p=0,015$) bulunmuştur. Diyetle çözünmez posa alım miktarları ise, çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $9,4\pm3,16$ g; $12,1\pm3,03$ g; $12,5\pm3,54$ g ($p=0,006$), kontrol grubunda ise $9,8\pm3,78$ g, $12,9\pm5,21$ g ve $11,8\pm3,46$ g ($p=0,022$) bulunmuştur (Tablo 4.18). Çalışma süresinde diyetle toplam, çözünür ve çözünmez posa alımlarında gözlenen değişimlerin istatistiksel açıdan gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur (Tablo 4.18; her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.18. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların diyetle enerji ve makro besin ögesi alımları.

	Çalışma Grubu (n=18)				Kontrol Grubu (n=20)				p ¹	p ²	p ³	
	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ¹	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ²				p ³
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$					
	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)					
Enerji (kkal)	1419,1±381,73 1401,0 (808,1-2355,2) *	1050,5±259,14 990,9 (687,2-1731,9) ^y	1051,8±241,02 1056,7 (539,3-1582,9) ^y	0,015 ^a	1387,6±340,95 ^x 1301,1 (776,0-2062,8)	1019,8±259,24 ^y 1053,3 (624,9-1530,1)	1010,7±205,26 ^y 1023,8 (729,1-1511,2)	<0,001 ^b	0,994			
Enerji (kkal/kg)	22,7±7,99 20,7 (10,9-38,2)	17,4±5,78 16,6 (9,0-33,7)	17,7±4,74 17,5 (8,7-28,7)	0,024 ^a	22,9±7,30 23,5 (10,6-41,4)	17,0±5,20 15,9 (8,6-28,3)	17,1±4,64 16,0 (11,1-26,1)	<0,001 ^b	0,938			
Karbonhidrat (g)	143,2±45,30 145,8 (57,7-243,5) *	113,9±32,47 111,9 (64,1-209,3) ^y	114,5±33,02 120,1 (62,2-185,8) ^y	0,034 ^a	141,9±41,27 ^x 140,6 (77,8-211,4)	107,0±30,21 ^y 105,2 (46,7-155,3)	100,9±23,76 ^y 92,6 (72,8-157,9)	0,002 ^b	0,768			
Karbonhidrat %	41,2±7,06 42,0 (29,0-55,0)	44,6±6,83 45,0 (35,0-58,0)	44,6±6,68 44,5 (31,0-58,0)	0,280 ^b	42,1±6,96 42,5 (27,0-55,0)	43,7±9,22 43,5 (24,0-60,0)	40,1±8,03 39,5 (21,0-56,0)	0,293 ^b	0,228			
Protein (g)	55,3±17,56 54,6 (30,6-90,3)	51,6±15,68 52,1 (26,3-83,1)	53,8±16,87 52,8 (31,0-104,3)	0,486 ^a	52,0±15,09 53,0 (30,4-83,0)	48,3±17,06 42,8 (23,1-81,1)	52,0±16,48 48,8 (32,2-100,3)	0,522 ^a	0,968			
Protein (g/kg)	0,9±0,37 0,9 (0,4-1,7)	0,8±0,26 0,8 (0,4-1,2)	0,9±0,27 0,8 (0,5-1,5)	0,723 ^b	0,9±0,26 0,9 (0,4-1,6)	0,8±0,30 0,7 (0,3-1,4)	0,9±0,30 0,8 (0,5-1,5)	0,463 ^b	0,977			
Bitkisel protein (g)	23,9±8,73 21,8 (13,7-43,9)	19,0±5,02 18,3 (10,0-33,2)	18,4±4,64 18,5 (10,6-31,6)	0,128 ^a	24,0±9,24 22,4 (13,5-51,0)	21,6±8,78 20,0 (8,3-39,2)	18,7±6,40 17 (9,2-34,0)	0,397 ^a	0,593			
Hayvansal protein (g)	31,4±15,29 27,6 (9,8-67,6)	32,7±14,34 29,9 (10,9-64,7)	35,4±14,21 34,7 (18,1-80,4)	0,598 ^a	28,1±13,72 29,8 (2,7-54,9)	26,7±14,44 21,3 (8,8-62,6)	33,4±15,21 29,1 (19,4-79,8)	0,022 ^a	0,654			
Protein %	16,1±3,44 15,5 (11,0-22,0) *	20,2±4,25 20,5 (13,0-29,0) ^y	21,2±3,73 20,0 (14,0-32,0) ^y	<0,001 ^a	15,7±3,56 15,5 (10,0-23,0) *	19,2±4,21 18,5 (15,0-30,0) ^y	20,6±5,24 19,5 (10,0-35,0) ^y	0,006 ^a	0,895			
Yağ (g)	67,1±20,49 ^x 69,4 (30,3-112,1)	41,5±13,87 ^y 42,3 (21,9-71,0)	39,7±9,97 ^y 39,5 (17,4-60,6)	<0,001 ^b	66,6±21,65 66,7 (37,3-118,1) *	42,5±16,08 40,4 (18,7-79,8) ^y	49,8±34,65 39,0 (25,7-187,2) ^y	<0,001 ^a	0,557			
Yağ %	42,3±7,21 ^x 41,5 (31,0-59)	34,9±5,74 ^y 34,0 (27,0-46,0)	34,1±5,62 ^y 35,0 (24,0-46,0)	0,006 ^b	42,6±6,57 42,0 (31,0-54,0) *	36,9±8,26 38,0 (18,0-50,0) ^y	39,3±9,57 39,0 (26,0-69,0) ^y	0,031 ^a	0,400			
Doymuş yağ asitleri (g)	25,6±8,74 23,9 (11,1-45,9) *	14,3±5,51 14,3 (5,7-30,1) ^y	13,0±3,44 12,5 (4,9-19,6) ^y	<0,001 ^a	26,5±11,61 25,6 (8,3-60,1) *	13,4±6,25 12,6 (4,5-32,5) ^y	14,0±4,4 14,0 (6,91-23,7) ^y	<0,001 ^a	0,473			
Tekli doymamış yağ asitleri(g)	22,6±7,57 23,0 (9,4-38,3) *	14,4±4,85 14,1 (7,0-26,6) ^y	13,8±4,45 14,4 (7,3-26,2) ^y	0,002 ^a	23,5±9,02 22,2 (12,3-51,5) *	14,8±5,92 13,5 (5,7-28,6) ^y	15,2±4,72 13,4 (9,9-26,5) ^y	0,002 ^a	0,775			
Çoklu doymamış yağ asitleri (g)	13,2±4,79 12,2 (6,1-23,2) *	8,1±3,12 7,9 (4,0-16,4) ^y	8,4±3,01 7,9 (2,6-16,2) ^y	0,024 ^a	11,1±3,59 11,3 (5,7-17,2)	10,1±5,75 8,1 (3,7-26,4)	9,1±4,74 7,1 (4,7-21,7)	0,137 ^a	0,153			
n-3 yağ asitleri (g)	1,3±0,69 1,0 (0,5-3,1)	1,0±0,97 0,6 (0,4-3,6)	0,8±0,35 0,6 (0,2-1,5)	0,069 ^a	1,1±0,37 1,0 (0,5-2,1)	1,3±1,12 0,7 (0,4-4,6)	1,3±1,26 0,8 (0,3-5,0)	0,462 ^a	0,079			
n-3 yağ asitleri(%)	0,8±0,43 0,6 (0,4-1,8)	0,8±0,68 0,5 (0,4-2,9)	0,7±0,35 0,5 (0,4-1,8)	0,801 ^a	0,7±0,30 0,6 (0,4-1,6)	1,1±0,77 0,7 (0,4-3,3)	1,2±0,95 0,8 (0,4-4,1)	0,705 ^a	0,109			
n-6 yağ asitleri (g)	11,6±4,39 10,8 (5,2-21,6) *	7,0±2,39 7,1 (3,5-12,7) ^y	7,6±2,86 6,7 (2,4-14,7) ^y	0,009 ^a	9,2±3,48 8,82 (4,5-15,1)	8,8±4,78 7,4 (3,2-21,7)	7,6±3,65 6,2 (4,0-16,6)	0,157 ^b	0,068			
n-6 yağ asitleri (%)	7,5±2,59 6,9 (5,3-16,0)	6,0±1,5 6,3 (3,4-8,3)	6,5±2,03 6,5 (3,7-11,2)	0,178 ^b	6,0±2,01 6,9 (3,4-11,3)	7,4±2,68 7,0 (3,6-15,4)	6,6±2,44 5,8 (3,7-13,9)	0,165 ^a	0,058			
Kolesterol (mg)	351,4±110,10 345,26 (188,7-643,8) *	258,2±94,60 276,9 (109,93-440,7) ^y	290,4±88,25 302,0 (134,1-508,7) ^y	0,008 ^a	324,7±134,19 330,2 (14,6-699,0) *	277,4±141,05 246,1 (61,6-595,6) ^y	259,3±130,17 254,7 (99,4-596,9) ^y	0,015 ^a	0,310			
Posa (g)	15,3±5,03 ^x 13,9 (7,3-25,1)	18,6±4,21 ^y 19,4 (10,6-25,2)	18,1±4,85 ^y 18,1 (9,5-27,1)	0,043 ^b	15,1±5,13 ^x 14,6 (7,4-26,4)	19,5±8,17 ^y 18,1 (7,1-38,6)	18,0±5,73 ^y 16,5 (9,8-31,4)	0,033 ^b	0,872			
Çözünür posa (g)	5,0±1,92 4,4 (2,5-10,1) *	5,9±1,55 6,0 (3,5-8,3) ^y	5,4±1,42 5,8 (3,2-7,2) ^y	0,01 ^a	4,5±1,72 4,2 (2,3-9,5) *	5,9±3,45 5,2 (1,7-16,8) ^y	5,4±2,45 5,13 (2,3-10,8) ^y	0,015 ^a	0,791			
Çözünmez posa (g)	9,4±3,16 ^x 8,5 (4,5-16,4)	12,1±3,03 ^y 12,1 (6,5-17,3)	12,5±3,54 ^y 12,4 (6,3-19,1)	0,006 ^b	9,8±3,78 9,3 (4,3-19,6) *	12,9±5,21 12,3 (4,0-27,5) ^y	11,8±3,46 11,2 (7,2-19,1) ^y	0,022 ^a	0,732			

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{a,b}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. *: Friedman Testi ile test edilmiştir.; ^b: Tekrarlayan varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 bold ile gösterilmiştir.

Tablo 4.19.'da müdahale grubuna dahil olan katılımcıların diyetle mikro besin ögesi alımları değerlendirilmiştir. Diyetle E vitaminin alımının çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $13,1 \pm 5,08$ mg, $8,7 \pm 2,36$ mg ve $9,8 \pm 3,67$ mg olup, birinci haftada diğer haftalara göre daha yüksek alındığı saptanmış; kontrol grubunda ise haftalar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.19; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,196$). Diyetle A vitamini alımlarında her iki grupta da çalışma süresince istatistiksel olarak bir fark oluşmamıştır (Tablo 4.19; her biri için $p>0,05$). Yağda eriyen vitaminlerden A ve E vitamini alımlarında gözlenen değişimler gruplar arasında istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (Tablo 4.19; her biri için $p>0,05$).

Katılımcıların diyetle suda eriyen vitaminlerden C vitamini ve B grubu vitaminlerinden tiamin, niasin, pantetonik asit, B₆ vitamini, biotin ve toplam folik asit alımlarında her iki grupta da istatistiksel olarak önemli fark gözlenmemiştir (Tablo 4.19; her biri için $p>0,05$). Diyetle B grubu vitaminlerinden riboflavin alımı birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla kontrol grubunda $1,1 \pm 0,28$ mg, $1,1 \pm 0,38$ mg ve $1,3 \pm 0,31$ mg olup, on ikinci haftada diğer haftalara göre yükseldiği saptanmış ancak çalışma grubunda alımlarda haftalar arasında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmemiştir (Tablo 4.19; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p>0,05$ ve $p=0,043$). Diyetle B₁₂ alımı çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda istatistiksel olarak benzerlik göstermiş; kontrol grubunda ise sırasıyla $3,0 \pm 1,40$ µg, $2,7 \pm 1,72$ µg ve $4,3 \pm 3,26$ µg bulunmuş, on ikinci haftada diğer haftalara göre yüksek alım saptanmıştır (Tablo 4.19; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,521$ ve $p=0,022$). Çalışma ve kontrol gruplarının haftalar arası değişimleri karşılaştırıldığında, altıncı ve on ikinci haftalar arasındaki çalışma grubunda azalma ile kontrol grubunda istatistiksel olarak önemli olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.19; $p=0,048$). Suda eriyen diğer vitaminlerde gözlenen değişimlerin gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli fark göstermediği bulunmuştur (Tablo 4.19; her biri için $p>0,05$).

Katılımcıların mineral alımları değerlendirildiğinde; çalışma süresince diyetle potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir ve çinko alımlarında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.19; her biri için $p>0,05$).

Diyetle sodyum alımı ise çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmezken, kontrol grubunda sırasıyla $2639,2 \pm 758,03$ mg, $2167,5 \pm 411,31$ mg ve $2284,2 \pm 724,18$ mg olarak saptanmış, birinci haftada altıncı ve on ikinci haftalara göre daha yüksek alım saptanmıştır (Tablo 4.19; Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p > 0,05$ ve $p = 0,019$). Katılımcıların diyetle mineral alımlarının çalışma süresince değişimlerinin gruplar arasında da istatistiksel olarak önemli fark göstermediği bulunmuştur (Tablo 4.19.; her biri için $p > 0,05$).



Tablo 4.19. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların diyetle mikro besin ögesi alımları.

	Çalışma Grubu (n=18)				Kontrol Grubu (n=20)				
	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ¹	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ²	p ³
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		
A vitamini (µg)	1199,6±1105,65 871,2 (353,0-4326,1) 13,1±5,08	1051,4±606,3 869,3 (411,6-2706,1) 8,7±2,36	835,4±326,67 858,2 (263,6-1449,5) 9,8±3,67	0,801 ^a	831,6±346,52 777,7 (277,7-1625,1) 11,0±3,97	929,4±492,61 853,9 (403,6-2298,3) 9,4±2,66	1114,0±807,13 840,5 (401,6-3702,0) 9,0±3,00	0,549 ^a	0,138
E vitamini (mg)	13,7 (4,4-27,3) ^y 0,8±0,36	8,5 (4,5-13,7) ^y 0,8±0,19	9,4 (3,8-17,2) ^y 0,8±0,23	0,004^a	10,1 (5,8-19,4) 0,7±0,19	9,2 (5,0-15,0) 0,8±0,27	8,2 (4,5-15,8) 0,7±0,2	0,196 ^b	0,130
Tiamin (mg)	0,7 (0,3-1,8) 1,4±0,46	0,7 (0,5-1,1) 1,4±0,32	0,7 (0,4-1,3) 1,3±0,35	1,000 ^a	0,7 (0,3-1,2) 1,1±0,28	0,8 (0,3-1,3) 1,1±0,38	0,7 (0,4-1,1) 1,3±0,31	0,480 ^b	0,549
Riboflavin (mg)	1,3 (0,6-2,2) 10,5±6,56	1,3 (0,8-2,1) 10,2±3,81	1,4 (0,7-2,1) 11,2±6,21	0,998 ^b	1,1 (0,6-1,6) ^y 8,7±3,55	1,1 (0,5-1,9) ^y 9,5±4,26	1,2 (0,8-2,2) ^x 8,7±4,26	0,043^a	0,324
Niasin (mg)	9,6 (2,9-30,4) 4,7±1,58	9,5 (4,6-19,6) 4,3±0,79	9,5 (5,2-31,7) 4,5±1,15	0,801 ^a	7,6 (4,3-17,9) 4,0±1,35	7,3 (4,0-17,7) 3,8±1,07	8,6 (4,5-20,8) 3,9±0,89	0,287 ^a	0,984
Pantetonik asit (mg)	4,5 (2,3-8,1) 1,1±0,39	4,2 (2,8-5,6) 1,1±0,33	4,2 (2,9-6,5) 1,1±0,35	0,998 ^b	3,6 (2,6-8,3) 1,0±0,29	3,7 (2,1-5,6) 1,0±0,35	3,7 (2,8-6,4) 1,3±0,97	0,287 ^a	0,834
B ₆ vitamini (mg)	1,1 (0,4-1,7) 41,9±11,65	1,1 (0,6-2,1) 40,3±8,54	1,1 (0,6-2,0) 42,0±9,48	0,946 ^a	1,0 (0,6-1,8) 37,8±10,16	1,1 (0,5-1,6) 39,3±12,05	1,0 (0,7-5,2) 39,8±10,95	0,293 ^a	0,621
Biotin (µg)	42,9 (19,3-62,9) 261,0±95,54	39,5 (23,3-55,3) 266,1±63,58	42,0 (21,1-63,6) 282,1±93,25	0,829 ^b	35,3 (26,6-63,8) 233,1±67,99	38,3 (19,8-56,2) 255,0±80,34	38,6 (22,6-65,8) 273,3±71,43	0,819 ^a	0,730
Toplam folik asit (µg)	283,9 (117,0-458,1) 4,5±4,08	263,0 (144,0-421,0) 6,4±8,32	281,3 (117,4-551,7) 3,3±1,11	0,678 ^a	219,0 (138,6-426,7) 3,0±1,40	252,9 (125,9-408,4) 2,7±1,72	269,6 (135,6-462,3) 4,3±3,26	0,157 ^a	0,857
B ₁₂ Vitamini (µg)	3,2 (0,8-15,7) 88,9±36,88	3,8 (1,3-36,5) 108,8±47,35	3,4 (1,5-6,0) 103,2±42,36	0,521 ^a	2,87 (0,3-6,2) ^y 96,6±76,6	2,4 (0,6-8,5) ^y 123,8±96,38	3,1 (0,6-14,7) ^x 123,4±75,33	0,022^a	0,048
C vitamini (µg)	84,1 (39,0-188,8) 2578,0±916,80	104,2 (31,3-187,0) 2249,1±596,21	97,9 (45,0-192,5) 2360,3±818,67	0,678 ^a	82,9 (24,7-376,9) 2639,2±758,03	108,6 (20,2-497,0) 2167,5±411,31	111,8 (46,3-372,2) 2284,2±724,18	0,157 ^a	0,917
Sodyum (mg)*	2297,6 (1376,7-4494,0) 1940,8±660,49	2094,6 (1434,3-3666,5) 2195,0±606,75	2365,4 (688,6-3721,6) 2118,0±556,52	0,383 ^b	2497,5 (1701,3-5034,4) ^x 1872,5±558,45	2130,2 (1567,3-3076,4) ^y 1957,1±567,74	2196,5 (1377,7-4190,0) ^y 2032,3±555,83	0,019^a	0,861
Potasyum (mg)	1950,1 (887,3-3069,7) 656,0±209,67	2104,5 (1195,6-3691,1) 660,2±202,96	2108,9 (1223,3-3627,2) 651,9±234,7	0,354 ^b	1851,8 (1074,1-3204,3) 556,2±167,96	2114,7 (960,7-2876,5) 557,7±222,64	1835,6 (1183,1-3307,5) 629,5±203,08	0,691 ^b	0,648
Kalsiyum (mg)	635,5 (326,1-1010,4) 225,7±94,56	629,9 (406,8-1022,2) 228,4±58,78	644,1 (233,8-1126,3) 227,9±72,22	0,982 ^b	568,4 (221,7-877,6) 202,6±58,94	528,2 (225,0-1000,3) 233,5±84,33	540,5 (387,8-1035,4) 244,3±128,26	0,120 ^b	0,408
Magnezyum (mg)	205,9 (98,6-460,6) 951,0±282	216,3 (130,5-331,4) 940,4±242,62	208,7 (126,9-400,4) 966,1±271,36	0,993 ^b	194,9 (107,9-367,4) 846,6±223,23	223,1 (99,0-421,7) 860,5±299,8	200,4 (142,1-735,0) 903,9±250,76	0,259 ^a	0,521
Fosfor (mg)	1040,5 (428,0-1317,4) 8,4±2,94	933,6 (561,2-1343,8) 8,1±1,85	976,2 (495,4-1440,1) 8,3±2,67	0,945 ^b	850,3 (440,7-1338,9) 8,0±2,13	865,4 (375,7-1423,9) 8,5±2,73	873,5 (548,1-1565,4) 8,4±2,55	0,621 ^b	0,910
Demir (mg)	9,0 (3,7-13,1) 8,0±2,53	8,2 (4,8-12,1) 7,3±2,35	8,4 (4,6-16,1) 7,8±2,23	0,946 ^a	7,7 (5,0-14,4) 7,1±1,83	8,1 (3,6-13,4) 7,0±2,41	7,54 (4,7-14,0) 7,4±2,94	0,638 ^a	0,773
Çinko (mg)	8,1 (4,1-14,3) 8,1±2,53	7,1 (3,9-12,6) 7,1±2,35	7,4 (3,9-10,8) 7,4±2,23	0,385 ^b	7,0 (4,3-12,2) 7,0±2,41	6,86 (3,4-11,6) 6,86±2,41	6,8 (4,1-15,7) 6,8±2,41	0,705 ^a	0,701

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^a: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^b: Friedman Testi ile test edilmiştir. * Tekrarlayan varyans analizi ile test edilmiştir. * Tuzdan gelen sodyum hesaba katılmamıştır. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir

Tablo 4.20.'de müdahale grubuna dahil olan katılımcıların enerji ve besin öğelerinin referans değerleri karşılama yüzdeleri verilmiştir. Kontrol grubunda, çalışma başında posa, B₆ vitamini, potasyum, kalsiyum ve demir alımlarının karşılanma yüzdeleri gereksinmenin altındayken, tıbbi beslenme tedavisi aldıktan sonra altıncı ve on ikinci haftalarda posa ve B₆ vitamini alımı yeterli; potasyum, kalsiyum ve demir alımı gereksinmenin altında bulunmuştur. Çalışma grubunda ise çalışma başında posa, B₆ vitamini, potasyum ve demir alımları gereksinmenin altındayken, beslenme eğitimi aldıktan sonra potasyum ve demir alımları gereksinmenin altında bulunmuştur. Her iki grupta da birinci haftada yetersiz alındığı gözlenen posa ve B₆ vitamini alımlarının tıbbi beslenme tedavisi aldıktan sonra gereksinimleri karşıladığı gözlenmiştir.

Tablo 4.20. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların diyetle TÜBER 2022 referans verilerine göre enerji, makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılama yüzdeleri.

	Gereksinmeyi Karşılama Yüzdeleri (%)					
	Çalışma grubu (n=18)			Kontrol grubu (n=20)		
	1. hafta	6. hafta	12. hafta	1. hafta	6. hafta	12. hafta
Enerji (kkal)	115,0	85,0	85,0	112,0	83,0	82,0
Enerji (kkal/kg)	-	-	-	-	-	-
Karbonhidrat (g)	110,0	88,0	88,0	109,0	82,0	78,0
Karbonhidrat %	-	-	-	-	-	-
Protein (g)	79,0	73,0	77,0	74,0	69,0	74,0
Protein (g/kg)	-	-	-	-	-	-
Protein %	-	-	-	-	-	-
Bitkisel protein (g)	-	-	-	-	-	-
Hayvansal protein (g)	-	-	-	-	-	-
Yağ (g)	-	-	-	-	-	-
Yağ %	-	-	-	-	-	-
Doymuş yağ asitleri (g)	-	-	-	-	-	-
Tekli doymamış yağ asitleri (g)	-	-	-	-	-	-
Çoklu doymamış yağ asitleri (g)	-	-	-	-	-	-
n-3 yağ asitleri (g)	-	-	-	-	-	-
n-3 yağ asitleri (%)	161,0	165,0	135,0	140,0	211,0	232,0
n-6 yağ asitleri (g)	-	-	-	-	-	-
n-6 yağ asitleri (%)	186,0	150,0	162,0	151,0	185,0	185,0
Kolesterol (mg)	-	-	-	-	-	-
Posa (g)	61,0	74,0	72,0	60,0	78,0	72,0
Çözünür posa (g)	-	-	-	-	-	-
Çözünmez posa (g)	-	-	-	-	-	-
A vitamini (µg)	185,0	162,0	129,0	128,0	143,0	171,0
E vitamini (mg)	-	-	-	-	-	-
Tiamin (mg)	-	-	-	-	-	-
Riboflavin (mg)	84,0	84,0	84,0	69,0	70,0	80,0
Niasin (mg)	-	-	-	-	-	-
Pantetonik asit (mg)	94,0	85,0	89,0	79,0	76,0	79,0
B ₆ vitamini (mg)	66,0	71,0	70,0	59,0	65,0	80,0
Biotin (µg)	105,0	101,0	105,0	95,0	98,0	99,0
Toplam folik asit (µg)	79,0	81,0	85,0	71,0	77,0	83,0
B ₁₂ Vitamini µg)	112,0	159,0	83,0	75,0	67,0	108,0
C vitamini (µg)	94,0	115,0	109,0	102,0	130,0	130,0
Sodyum (mg)	129,0	112,0	118,0	132,0	108,0	114,0
Potasyum (mg)	55,0	63,0	61,0	54,0	56,0	58,0
Kalsiyum (mg)	69,0	69,0	69,0	59,0	59,0	66,0
Magnezyum (mg)	75,0	76,0	76,0	68,0	78,0	81,0
Fosfor (mg)	173,0	171,0	176,0	154,0	156,0	164,0
Demir (mg)	52,0	51,0	52,0	50,0	53,0	52,0
Çinko (mg)	80,0	72,0	77,0	70,0	69,0	74,0

Tablo 4.21.'de müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların Akdeniz diyetine uyumları verilmiştir. Çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puan ortalaması sırasıyla $6,3 \pm 2,11$, $7,2 \pm 2,37$ ve $8,3 \pm 2,03$ puan olup birinci hafta puanı altıncı ve on ikinci haftalara göre düşük olarak kaydedilmiş, istatistiksel olarak bu fark önemli bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubunda ise birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puan ortalaması sırasıyla $6,4 \pm 1,95$, $6,9 \pm 2,20$ ve $8,5 \pm 2,06$ puan olup, on ikinci haftada birinci ve altıncı haftalara göre daha yüksek puan alındığı gözlenmiş ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Çalışma süresince Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanlarındaki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,800$).

Katılımcılar, Akdeniz Diyetine Uyumlarına göre sınıflandırıldıklarında, birinci haftada çalışma grubunun %38,9'u, kontrol grubunun ise %35'i Akdeniz Diyetine düşük düzeyde uyum gösterirken ve her iki grupta da Akdeniz Diyeti'ne yüksek düzeyde uyum gösteren katılımcı bulunmazken; 6. ve 12. haftada her iki grupta da Akdeniz Diyeti'ne düşük düzeyde uyum gösteren katılımcı kalmamış, yüksek düzeyde uyum gösterenlerin sıklığı ise çalışma grubunda 6. ve 12. haftalarda %33,3'e ve kontrol grubunda 6. ve 12. haftalarda sırasıyla %10,0 ve %25,0'e yükselmiştir.

Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği verilerinde soru bazında değerlendirme yapıldığında, Akdeniz Diyeti'ne uyumda saptanan değişimin çalışma grubunda birinci hafta ile altıncı hafta arasında "Günde 2 porsiyon veya daha fazla sebze tüketilmesi" ($p=0,016$) ve "Günde 3 porsiyon veya daha fazla meyve tüketilmesi" ($p=0,016$) sorularına; kontrol grubunda ise altıncı ve on ikinci hafta arasında "Günde 4 yemek kaşığı veya daha fazla zeytinyağı tüketilmesi" ($p=0,008$) sorusuna verilen "evet" yanıtının artmasından kaynaklandığı gözlenmiştir. Diğer sorulara verilen yanıtlar uyumun arttığını gösterse de, haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$) (Tabloda gösterilmemiştir).

Tablo 4.21. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanı ve sınıflaması.

	Çalışma Grubu (n=18)						Kontrol Grubu (n=20)						p ¹	p ²	p ³
	1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta		1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta				
	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$				
	Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)				
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%			
Akdeniz Diyeti Uyumu toplam puanı	6,3±2,11 ^x		7,2±2,37 ^y		8,3±2,03 ^y		6,4±1,95 ^x		6,9±2,20 ^x		8,5±2,06 ^y		0,001 ^b	0,800	
	6,0 (1,0-9,0)		7,5 (3,0-10,0)		8,0 (6,0-12,0)		7,0 (2,0-9,0)		7,0 (3,0-10,0)		9,0 (4,0-12,0)				
Akdeniz Diyeti Uyumu Sınıflaması															
Düşük düzeyde uyum	7	38,9	-	-	-	-	7	35,0	-	-	-	-			
Orta düzeyde uyum	11	61,1	12	66,7	12	66,7	13	65,0 ^x	18	90,0	15	75,0			
Yüksek düzeyde uyum	-	-	6	33,3	6	33,3	-	-	2	10,0	5	25,0			

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{x,y}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. *: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir.

Tablo 4.22.'de müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların besin tüketimlerinden elde edilen veriler ile hesaplanan sağlıklı yeme indeksi puanları ve sınıflaması verilmiştir. Sağlıklı Yeme İndeksi puanları; çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $54,5 \pm 11,49$, $75,8 \pm 7,25$ ve $76,8 \pm 8,58$ puan iken, kontrol grubunda $52,1 \pm 8,87$, $72,9 \pm 11,07$ ve $73,7 \pm 7,75$ puandır. Her iki grupta Sağlıklı Yeme İndeksi puanları, altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir (her iki grup için de $p < 0,001$), ancak her iki grupta da gözlenen artışın gruplar arasında istatistiksel açıdan farklı olmadığı bulunmuştur ($p = 0,985$).

Katılımcılar Sağlıklı Yeme İndeksi sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde, birinci haftada çalışma grubunun %44,4'ü, kontrol grubunun ise %45'i kötü diyet kalitesine sahip ve her iki grupta da iyi diyet kalitesi bulunmazken; altıncı ve on ikinci haftalarda her iki grupta da kötü diyet kalitesi gösteren katılımcı kalmamış, iyi diyet kalitesine sahip katılımcıların altıncı ve on ikinci haftalarda çalışma grubunun sırasıyla %44,4 ve %38,9'unu, kontrol grubunun ise sırasıyla %30 ve %10'unu oluşturduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.22. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 puanı ve sınıflaması.

	Çalışma Grubu (n=18)						Kontrol Grubu (n=20)						p ²	p ³
	1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta		1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta			
	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$			
	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)		
Sağlıklı yeme indeksi toplam puanı	54,5±11,49 ^x	75,8±7,25 ^y	76,8±8,58 ^y				52,1±8,87	72,9±11,07	73,7±7,75					
	55,5 (31,6-73,6)	77,1 (57,8-85,2)	77,6 (59,4-88,7)				52,1 (33,4-65,8) ^x	76,8 (51,0-87,2) ^y	74,4 (55,8-91,1) ^y					
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%		
Sağlıklı yeme indeksi Sınıflaması														
Zayıf diyet kalitesi	8	44,4	-	-	-	-	9	45,0 ^x	-	-	-	-		
Geliştirilmesi gereken diyet kalitesi	10	55,6	10	55,6	11	61,1	11	55,0	14	70,0	18	90,0		
İyi diyet kalitesi	-	-	8	44,4	7	38,9	-	-	6	30,0 ^y	2	10,0		

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir.^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 bold ile gösterilmiştir.

Tablo 4.23.'de müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Sağlıklı Yeme İndeksi alt gruplarının puanlamaları verilmiştir. Toplam meyve puanı birinci, altıncı ve on ikinci hafta için sırasıyla $1,7 \pm 1,46$, $3,1 \pm 1,53$ ve $3,5 \pm 1,48$ iken, kontrol grubunda $1,8 \pm 1,32$, $3,0 \pm 1,73$ ve $3,5 \pm 1,44$ bulunmuş, her iki grupta da birinci hafta puanının altıncı ve on ikinci hafta puanına göre düşük olduğu saptanmıştır (çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,001$).

Tam meyve puanında çalışma grubu birinci altıncı ve on ikinci hafta puanları $2,7 \pm 2,10$, $4,2 \pm 1,28$ ve $4,5 \pm 1,04$ olup, birinci hafta puanı altıncı ve on ikinci haftalara göre istatistiksel olarak farklı bulunmuş, kontrol grubunda haftalar arası değişim gözlenmemiştir (Tablo 4.23; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,069$).

Toplam sebze puanı birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için sırasıyla çalışma grubunda $3,4 \pm 1,30$, $4,5 \pm 0,80$ ve $4,6 \pm 0,72$ iken, kontrol grubunda $3,3 \pm 1,31$, $4,4 \pm 1,02$ ve $4,2 \pm 1,0$ bulunmuş, her iki grupta da altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre puanın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir (Tablo 4.23; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,016$).

Koyu yeşil yapraklı sebzeler ve kurubaklagiller puanı için çalışma grubunda istatistiksel olarak haftalar arası bir değişim gözlenmezken (Tablo 4.23; $p>0,05$), kontrol grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $2,9 \pm 1,76$, $4,0 \pm 1,45$ ve $4,5 \pm 1,07$ puan alındığı gözlenmiş, birinci hafta puanının altıncı ve on ikinci hafta puanına göre istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.23; $p=0,003$).

Tam tahıllar, süt grubu, yağ asitleri ve işlenmiş tahıllar ve doymuş yağ puanlarında her iki grupta da birinci haftaya göre altıncı ve on ikinci haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Tablo 4.23; her biri için $p \leq 0,05$).

Deniz ürünleri ve bitkisel proteinler grubu puanlarında da çalışma grubunda haftalar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, kontrol grubu puanı birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için sırasıyla $4,1 \pm 1,17$; $4,7 \pm 1,15$; $5,0 \pm 0,00$ olup, altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Tablo 4.23; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla; $p=0,159$ ve $p=0,001$).

Sodyum puanı ise birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için çalışma grubunda sırasıyla $5,5 \pm 3,21$; $2,5 \pm 3,26$; $2,8 \pm 3,61$ olup, birinci haftaya göre altıncı ve on ikinci

haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Kontrol grubunda ise sodyum puanlarında haftalar arası değişim saptanmamıştır (Tablo 4.23; Tablo 4.23; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,174$).

Her iki grupta da katılımcıların ilave şeker puanlarında haftalar arası anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (her biri için $p>0,05$). Sağlıklı Yeme İndeksi alt grup puanlamalarının değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.23; her biri için $p>0,05$).



Tablo 4.23. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 alt grupları puanları.

	Çalışma Grubu (n=18)			p ¹	Kontrol Grubu (n=20)			p ²	p ³
	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta		1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta		
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		
Toplam Meyve	1,7±1,46 ^x 1,9 (0,0-4,0)	3,1±1,53 ^y 3,5 (0,6-5,0)	3,5±1,48 ^y 3,7 (0,77-5)	0,003^b	1,8±1,32 ^x 1,5 (0,1-4,4)	3,0±1,73 ^y 3,08 (0,0-5,0)	3,5±1,44 ^y 3,8 (1,1-5,0)	0,001^b	0,924
Tam Meyve	2,7±2,10 3,5 (0,0-5,0) ^x	4,2±1,28 5 (1,18-5,0) ^y	4,5±1,04 5,0 (1,5-5,0) ^y	0,007^a	3,0±1,80 3,0 (0,1-5,0)	4,0±1,81 5,0 (0,0-5,9)	4,5±0,89 5,0 (2,1-5,0)	0,069 ^a	0,849
Toplam Sebze	3,4±1,30 3,5 (0,9-5,0) ^x	4,5±0,80 5,0 (2,1-5,0) ^y	4,6±0,72 5,0 (2,8-5,0) ^y	0,019^a	3,3±1,31 3,0 (1,1-5,0) ^x	4,4±1,02 5,0 (1,9-5,8) ^y	4,2±1,0 4,7 (2,0-5,0) ^y	0,016^a	0,653
Koyu Yeşil Yapraklı Sebzeler ve Kurubaklagiller	2,9±1,8 3,2 (0,0-5,0)	4,1±1,38 5,0 (0,3-5,0)	3,8±1,74 4,6 (0,0-5,0)	0,152 ^a	2,9±1,76 2,7 (0,0-5,0) ^x	4,0±1,45 5,0 (1,4-5,0) ^y	4,5±1,07 5,0 (1,6-5,0) ^y	0,003^a	0,368
Tam Tahıllar	2,7±3,85 0,3 (0,0-10,0) ^x	9,1±2,67 10,0 (0,0-10,0) ^y	9,4±1,74 10,0 (3,9-10,0) ^y	<0,001^a	3,1±3,34 2,7 (0,0-10,0) ^x	9,6±1,66 10,0 (2,6-10,0) ^y	8,3±3,17 10,0 (0,7-10,0) ^y	<0,001^a	0,313
Süt Grubu	4,2±2,17 3,7 (1,2-10,0) ^x	6,5±2,34 7,1 (3,1-10,0) ^y	6,4±1,85 6,0 (3,4-10,0) ^y	<0,001^a	3,2±1,50 ^x 2,9 (0,9-6,7)	4,0±2,75 ^y 2,7 (0,0-10,0)	5,4±2,47 ^y 4,9 (2,0-10,0)	0,001^b	0,056
Toplam Proteinli Yiyecekler	4,9±0,31 5,0 (3,9-5,0)	4,8±0,69 5,0 (2,6-5,0)	4,9±0,26 5,0 (4,2-5,0)	0,595 ^a	4,6±0,76 5,0 (2,1-5,0) ^x	5,2±1,37 5,0 (2,3-9,4) ^y	4,9±0,43 5,0 (3,1-5,0) ^y	0,014^a	0,223
Deniz Ürünleri Ve Bitkisel Proteinler	3,6±2,07 5,0 (0,0-5,0)	4,7±0,94 5,0 (1,1-5,0)	4,3±1,47 5,0 (0,6-5,0)	0,159 ^a	4,1±1,17 4,5 (0,8-5,0) ^x	4,7±1,15 5,0 (0,0-5,0) ^y	5,0±0,00 5,0 (5,0-5,0) ^y	0,001^a	0,193
Yağ Asitleri	4,4±3,46 ^x 5,6 (0,0-10,0)	6,4±1,26 ^y 6,4 (4,4-9,6)	6,8±1,3 ^y 6,6 (4,8-9,2)	0,047^b	3,9±3,17 5,3 (0,0-10,0) ^x	7,1±2,30 7,2 (0,0-10,0) ^y	6,7±1,64 6,5 (3,6-10) ^y	0,002^a	0,397
İşlenmiş Tahıllar	5,9±2,79 ^x 5,5 (0,0-10,0)	8,6±2,09 ^y 10 (4,2-10,0)	8,5±2,45 ^y 10 (3,9-10,0)	0,007^b	5,3±2,34 4,4 (2,42-10) ^x	8,0±2,40 10,0 (4,2-10,0) ^y	8,7±1,94 10,0 (4,6-10,0) ^y	<0,001^a	0,496
Sodyum	5,5±3,21 6,3 (0-10,0) ^x	2,5±3,26 0,0 (0,0-7,9) ^y	2,8±3,61 0,0 (0,0-9,2) ^y	0,019^a	4,0±3,83 5,9 (0,0-10,0)	2,7±3,43 0,0 (0,0-8,5)	2,1±3,34 0,0 (0,0-8,5)	0,174 ^a	0,529
İlave Şeker	9,4±1,19 10,0 (5,9-10,0)	10,0±0,04 10,0 (9,8-10,0)	9,7±1,18 10,0 (5,0-10,0)	0,076 ^a	10,0±0,00 10,0 (10,0-10,0)	10,0±0,0 10,0 (10,0-10,0)	9,5±1,52 10,0 (4,3-10,0)	0,135 ^a	0,101
Doymuş Yağlar	3,4±3,66 2,7 (0-10,0) ^x	7,4±1,46 7,3 (5,3-10,0) ^y	7,7±1,34 7,3 (5,7-10,0) ^y	<0,001^a	3,0±3,42 0,0 (0,0-10,0) ^x	6,2±3,5 7,0 (0,0-10,0) ^y	6,5±2,67 6,4 (0,0-10,0) ^y	0,001^a	0,839

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{x,y}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p<0,05 koyu renkte gösterilmiştir.

Tablo 4.24.'de müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların günlük toplam enerji harcaması ve fiziksel aktivite düzeyleri ve fiziksel aktivite sınıflaması incelenmiştir. Toplam enerji harcaması birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda çalışma grubunda sırasıyla $2398,1 \pm 398,94$ kkal/gün, $2465,8 \pm 441,30$ kkal/gün ve $2533,0 \pm 420,19$; kontrol grubunda $2335,1 \pm 329,33$ kkal/gün, $2416,1 \pm 219,91$ kkal/gün ve $2446,3 \pm 337,14$ kkal/gün olarak bulunmuştur. Fiziksel aktivite düzeyi ortalaması ise birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla çalışma grubunda $1,7 \pm 0,14$, $1,7 \pm 0,12$ ve $1,8 \pm 0,12$, kontrol grubunda $1,7 \pm 0,18$, $1,8 \pm 0,13$ ve $1,8 \pm 0,23$ saptanmıştır. Her iki grupta da toplam enerji harcaması ve PAL değerleri için istatistiksel fark gözlenmemiştir (her biri için $p > 0,05$).

Fiziksel aktivite sınıflamasında her iki grupta da birinci hafta hafif aktiviteli olan katılımcılar çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla %44,4 ve %40 iken, 12. Haftanın sonunda bu oran çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla %27,8 ve %20'ye düşmüştür.

Tablo 4.24. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların fiziksel aktivite ve toplam enerji harcaması düzeyleri.

	Çalışma Grubu (n=18)						Kontrol Grubu (n=20)					
	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ¹	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ²	p ³			
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$					
	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)					
Toplam enerji harcaması (kcal)	2398,1±398,94 2319,3 (1821,3-3303,6)	2465,8±441,30 2394,5 (1805,8-3505,6)	2533,0±420,19 2413,6 (1902,7-3322,2)	0,148 ^b	2335,1±329,33 2367,4 (1654,3-2758,3)	2416,1±219,91 2412,29 (2069,1-2925,9)	2446,3±337,14 2429,8 (1961,1-3030,8)	0,511 ^b	0,863			
Fiziksel aktivite düzeyi	1,7±0,14 1,7 (1,4-1,4)	1,7±0,12 1,7 (1,6-2,1)	1,8±0,12 1,8 (1,6-2,0)	0,092 ^a	1,7±0,18 1,8 (1,3-2,0)	1,8±0,13 1,8 (1,6-2,2)	1,8±0,23 1,8 (1,43-2,34)	0,316 ^a	0,816			
	S %	S %	S %		S %	S %	S %					
Fiziksel aktivite sınıflaması												
Hafif aktivite	8 44,4	9 50,0	5 27,8		8 40,0	5 25,0	4 20					
Orta aktivite	10 55,6	8 44,4	13 72,2		12 60,0	13 65,0	13 65,0					
Ağır aktivite	- -	1 5,6	- -		- -	2 10,0	3 15,0					

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde MANOVA ile test edilmiştir. ^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir.

4.5. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri ve El Kavrama Güçlerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.25 ve tablo 4.26’da müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların antropometrik ölçümleri ve el kavrama güçleri verilmiştir. Çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalardaki vücut ağırlığı sırasıyla $65,08 \pm 11,97$ kg, $62,57 \pm 10,03$ kg ve $60,71 \pm 8,56$ kg iken, kontrol grubunda sırasıyla $62,33 \pm 9,02$ kg, $61,43 \pm 8,8$ kg ve $60,54 \pm 8,11$ kg bulunmuştur (Tablo 4.25). Çalışma grubunda çalışma süresince vücut ağırlığındaki değişim tüm haftalar arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermiş, kontrol grubunda ise birinci hafta vücut ağırlığı, altıncı ve on ikinci haftalara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.25; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,043$), ancak vücut ağırlığındaki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.25, Tablo 4.26.; $p=0,091$).

Katılımcıların BKİ değerleri çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $25,3 \pm 4,54$ kg/m², $24,3 \pm 3,8$ kg/m² ve $24,0 \pm 3,2$ kg/m² iken, kontrol grubunda sırasıyla $24,5 \pm 3,1$ kg/m², $24,1 \pm 3,03$ kg/m² ve $23,8 \pm 2,76$ kg/m² bulunmuştur (Tablo 4.25). Çalışma grubunda çalışma süresince BKİ’deki değişim tüm haftalar arası karşılaştırmalarda, kontrol grubunda ise sadece birinci ve on ikinci hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı düzzye de farklı bulunmuştur (Tablo 4.25; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,035$), ancak BKİ’deki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermemiştir (Tablo 4.25, Tablo 4.26.; $p=0,094$).

Katılımcıların bel çevresi ölçümleri çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $86,7 \pm 15,69$ cm, $83,7 \pm 15,18$ cm ve $82,1 \pm 13,79$ cm iken, kontrol grubunda sırasıyla $79,6 \pm 9,18$ cm, $77,7 \pm 8,54$ cm ve $76,5 \pm 7,92$ cm bulunmuştur (Tablo 4.25). Çalışma grubunda çalışma süresince bel çevresindeki değişim tüm haftalar arasında, kontrol grubunda ise birinci hafta ile altıncı ve on ikinci haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.25; her bir grup için $p=0,001$), ancak bel çevresindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (Tablo 4.25, Tablo 4.26.; $p=0,553$).

Katılımcıların kalça çevresi ölçümleri çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $106 \pm 13,02$ cm, $103,39 \pm 11,79$ cm ve $102,53 \pm 11,22$ cm iken, kontrol grubunda sırasıyla $101,98 \pm 6,18$ cm, $100,53 \pm 6,57$ cm ve $99,55 \pm 5,57$ cm

bulunmuştur (Tablo 4.25). Her iki grupta da kalça çevresindeki değişim birinci hafta ile altıncı ve on ikinci haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.25; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,003$). Kalça çevresi ölçümünün değişiminin haftalar arası kıyaslamalarında çalışma grubunda 1. hafta-6. hafta ile 1.hafta-12 hafta farkının, 6. hafta-12. hafta farkından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu, kontrol grubunda ise haftalar arası değişim farkının benzer olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.26.; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,387$). Gruplar arasındaki haftalar arası kalça çevresi değişimlerinin farkları benzer bulunmuştur (Tablo 4.25.; Tablo 4.26.; $p=0,303$).

Bel kalça oranı, üst orta kol kas çevresi ve üst orta kol kas alanı her iki grupta da çalışma süresince ve gruplar arası değişimlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir (Tablo 4.25; Tablo 4.26; her biri için $p>0,05$).

Katılımcıların üst orta kol çevresi ölçümleri çalışma grubunda altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $30,5\pm 5,27$ cm, $29,4\pm 5,04$ cm ve $29,5\pm 4,96$ cm iken, kontrol grubunda sırasıyla $29,0\pm 3,95$ cm, $29,1\pm 3,75$ cm ve $28,3\pm 3,56$ cm bulunmuştur (Tablo 4.25.). Üst orta kol çevresindeki değişim çalışma grubunda altıncı ve on ikinci haftalar ile birinci hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, kontrol grubunda ise haftalar arası istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 4.25.; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,056$). Üst orta kol çevresinde haftalar arası değişimlerin farkı incelendiğinde, çalışma grubundaki 6.-12. hafta arasındaki farkın 1.-6. hafta ile 1.-12. hafta arasındaki farktan istatistiksel olarak daha az olduğu, kontrol grubunda ise istatistiksel olarak önemli bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.26.; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,202$). Üst orta kol çevresindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılmasında 1. ve 6. haftalar arasındaki değişimin istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur (Tablo 4.25; Tablo 4.26.; $p=0,007$).

Katılımcıların TDKK'ları çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için sırasıyla $1,9\pm 0,61$ cm, $1,7\pm 0,57$ cm ve $1,7\pm 0,57$ cm iken, kontrol grubunda $2,3\pm 0,53$ cm, $2,2\pm 0,49$ cm ve $2,2\pm 0,46$ cm bulunmuştur (Tablo 4.25.). Çalışma grubunda birinci hafta, altıncı ve on ikinci haftalara göre TDKK'da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiş, kontrol grubunda ise haftalar arası

istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.25.; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,192$). Çalışma grubunda TDKK'da 6.-12. hafta arasındaki farkın, 1.-6. hafta ile 1.-12. hafta arasındaki farktan anlamlı şekilde düşük olduğu gözlenmiştir; kontrol grubunda istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.26; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,672$). Gruplar arasındaki değişimler karşılaştırıldığında, 1. ve 6. haftalardaki TDKK'daki değişimin istatistiksel olarak önemli bir fark oluşturduğu gözlenmiştir (Tablo 4.25., Tablo 4.26.; $p=0,016$).

Katılımcıların ortalama el kavrama güçleri incelendiğinde; çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $23,02\pm4,67$ kg; $25,1\pm3,72$ kg ve $25,4\pm3,43$ kg iken kontrol grubunda sırasıyla $24,2\pm4,93$ kg $25,4\pm3,41$ kg ve $26,2\pm4,25$ bulunmuştur (Tablo 4.25). Çalışma grubunda altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre el kavrama gücü istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterirken, kontrol grubundaki değişim 1. ve 12. Haftalar arasında istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Tablo 4.25., çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,001$). Çalışma grubunda 1.-6. hafta ile 1.-12. hafta arasındaki fark, 6.-12. hafta arasındaki farktan istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş, kontrol grubunda istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.26.; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,027$ ve $p=0,188$). Gruplar arasında ortalama el kavrama gücünün değişimi istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.25., Tablo 4.26; $p=0,528$).

Katılımcıların sağ el kavrama gücü çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $24,3\pm4,27$ kg, $26,1\pm3,76$ kg ve $26,8\pm3,33$ kg iken, kontrol grubunda $24,8\pm5,46$ kg, $25,8\pm3,78$ kg ve $26,7\pm4,74$ bulunmuştur (Tablo 4.25). Sağ el kavrama gücü çalışma grubunda çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermiş, kontrol grubunda ise istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.25; Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,092$). Gruplar arası karşılaştırmada sağ el kavrama gücü değişiminde önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.25., Tablo 4.26; $p=0,746$).

Katılımcıların sol el kavrama gücü değerlendirildiğinde, çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda sırasıyla $23,0\pm4,67$ kg, $25,1\pm3,72$ kg ve $25,4\pm3,43$ iken, kontrol grubunda sırasıyla $24,2\pm4,93$ kg, $25,4\pm3,41$ kg ve $26,2\pm4,25$

bulunmuştur (Tablo 4.25). Her iki grupta da altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek değerler saptanmıştır (Tablo 4.25; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,024$ ve $p=0,003$). Çalışma grubunda 1.-6. hafta ile 1.-12. hafta arasındaki fark, 6.-12. hafta arasındaki farka göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, kontrol grubunda istatistiksel fark gözlenmemiştir (Tablo 4.26; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,031$ ve $p=0,270$). Gruplar arası sol el kavrama gücündeki değişim istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.25,Tablo 4.26; $p=0,432$).



Tablo 4.25. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların antropometrik ölçümleri ve el kavrama gücü değerleri.

	Çalışma Grubu (n=18)				Kontrol Grubu (n=20)				
	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ¹	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ²	p ³
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		
Vücut ağırlığı (kg)	65,1±11,97 64,9 (43,4-79,5) ^x	62,6±10,03 62,4 (43,8-76,6) ^y	60,7±8,56 61,6 (43,9-75,5) ^z	<0,001 ^a	62,3±9,02 61,2 (48,6-75,0) ^x	61,4±8,80 60,65 (45,6-73,8) ^y	60,5±8,11 59,5 (47,3-71,1) ^y	0,043 ^a	0,091
Boy uzunluğu(cm)	160,4±4,68 160,0 (154,0-169,0)	-	-		-	159,5±5,21 159,5 (152,0-172,0)	-		
BKİ (kg/m ²)	25,3±4,54 ^x 25,2 (17,3-29,9)	24,3±3,8 ^y 24,1 (18,2-29,0)	24,0±3,2 ^z 23,9 (17,9-27,9)	0,002 ^b	24,5±3,1 ^x 24,0 (19,0-29,3)	24,1±3,03 ^{x,y} 24,2 (18,5-29,5)	23,8±2,76 ^y 23,9 (19,2-29,0)	0,035 ^b	0,094
Bel çevresi (cm)	86,7±15,69 87 (64-113,0) ^x	83,7±15,18 84,5 (62,0-110,0) ^y	82,1±13,79 84,0 (60,0-106,0) ^z		<0,001 ^b	79,6±9,18 ^x 80,5 (63,0-93,0)	77,7±8,54 ^y 78,8 (62,0-92,4)		
Kalça çevresi (cm)	106,0±13,02 ^x 103,0 (85,0-132,0)	103,4±11,79 ^y 101,5 (84,0-127,0)	102,5±11,22 ^y 101,0 (83,0-121,0)	<0,001 ^b	102,0±6,18 ^x 102,0 (92,0-112,0)	100,5±6,57 ^y 101,5 (87,0-111,0)	99,6±5,57 ^y 100,0 (90,0-112,0)	0,003 ^b	0,303
Bel kalça oranı	0,8±0,07 0,8 (0,7-1)	0,8±0,08 0,8 (0,7-1,0)	0,8±0,08 0,8 (0,7-0,9)	0,502 ^a	0,8±0,06 0,8 (0,7-0,9)	0,8±0,06 0,8 (0,7-0,9)	0,8±0,06 0,8 (0,6-0,9)	0,068 ^b	0,833
Üst orta kol çevresi (cm)	30,5±5,27 ^x 30,0 (23,0-44,0)	29,4±5,04 ^y 30,0 (22,0-41,0)	29,5±4,96 ^y 29,5 (22,0-40,0)	0,005 ^b	29,0±3,95 29,0 (22,5-35,5)	29,1±3,75 29,0 (23,0-35,5)	28,3±3,56 28,0 (22,0-34,0)	0,056 ^b	0,007
Üst orta kol kas çevresi (cm)	24,64±4,30 24,72 (17,47-35,74)	24,22±4,32 24,07 (17,22-34,09)	24,18±4,49 23,93 (16,57-33,21)	0,287 ^b	21,86±2,88 22,98 (16,99-27,55)	22,04±2,70 18,72 (16,84-26,77)	21,38±2,71 19,43 (16,90-26,21)	0,104 ^b	0,102
Üst orta kol kas alanı (cm ²)	43,2±17,94 42,1 (17,8-95,1)	41,6±17,36 39,6 (17,1-86,0)	41,6±17,56 39,2 (15,3-81,3)	0,448 ^a	32,1±10,26 29,0 (16,5-53,9)	32,7±9,55 30,0 (16,1-50,5)	30,4±9,27 30,3 (16,2-48,2)	0,113 ^b	0,130
Triseps deri kıvrım kalınlığı (cm)	1,9±0,61 ^x 1,7 (0,9-3,1)	1,7±0,57 ^y 1,6 (0,7-2,9)	1,7±0,57 ^y 1,7 (0,8-2,9)	0,001 ^b	2,3±0,53 2,3 (1,1-3,2)	2,2±0,49 2,3 (1,1-3,1)	2,2±0,46 2,1 (1,2-3,1)	0,192 ^b	0,016
El kavrama gücü ortalaması (kg)	23,02±4,67 ^x 24,7 (11,8-29,7)	25,1±3,72 ^y 26,2 (18,0-31,7)	25,4±3,43 ^y 25,7 (18,5-31,7)	0,019 ^b	24,2±4,93 24,1 (12,0-33,1) ^x	25,4±3,41 24,7 (19,5-34,2) ^{x,y}	26,2±4,25 25,2 (19,8-37,3) ^y	0,001 ^a	0,528
Sağ el kavrama gücü ortalaması (kg)	24,3±4,27 26,0 (15,6-31,0) ^x	26,1±3,76 27,2 (18,6-33,3) ^y	26,8±3,33 26,8 (19,7-35,0) ^z	<0,001 ^a	24,8±5,46 25,0 (10,5-34,0)	25,8±3,78 24,2 (20,3-35,3)	26,7±4,74 25,5 (19,0-40,0)	0,092 ^a	0,746
Sol el kavrama gücü ortalaması (kg)	23,0±4,67 ^x 23,6 (8,0-29,3)	25,1±3,72 ^y 25,2 (17,0-30,6)	25,4±3,43 ^y 25,0 (16,3-28,7)	0,024 ^b	24,2±4,93 ^x 23,2 (13,6-32,6)	25,4±3,41 ^y 24,8 (18,6-33,0)	26,2±4,25 ^y 25,2 (19,3-35,0)	0,003 ^b	0,432

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{x,y,z}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir. BKİ: Beden kütlesi indeksi

Tablo 4.26. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların antropometrik ölçümleri ve el kavrama güçlerinde haftalar arasında oluşan değişimler.

	Çalışma Grubu (n=18)				Kontrol Grubu (n=20)				
	1.Hafta – 6. Hafta	6.Hafta – 12. Hafta	1. hafta - 12.Hafta	p ¹	1.Hafta – 6. Hafta	6.Hafta – 12. Hafta	1. hafta - 12.Hafta	p ²	p ³
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		
Vücut Ağırlığı (kg)	2,5±2,5 2,7 (-2,7-7,5)	1,9±2,61 1,0 (-2,0-7,0)	4,4±4,54 3,7 (-1,9-12,5)	0,075 ^b	0,9±1,95 0,7 (-3,5-4,4)	0,9±1,87 0,7 (-1,7-5,3)	1,8±2,70 1,6 (-2,1-9,2)	0,619 ^a	0,091
BKİ (kg/m ²)	1,0±0,95 1,0 (-0,96-2,8)	0,7±1,02 0,4 (-0,8-2,7)	1,7±1,76 1,4 (-0,7-4,9)	0,074 ^b	0,4±0,78 0,29 (-1,51-1,79)	0,3±0,74 0,2 (-0,69-2,07)	0,7±1,07 0,56 (-0,82-3,59)	0,209 ^a	0,094
Bel çevresi (cm)	3,0±3,55 2,5 (-3,0-12,0)	1,6±2,69 1,5 (-3,0-9,0)	4,6±4,76 4,0 (-3,0-15,0)	0,066 ^b	1,9±2,66 1,25 (-2-9)	1,2±2,73 0,5 (-3,0-7,0)	3,2±3,76 2,0 (-1,0-11,0)	0,145 ^b	0,553
Kalça çevresi (cm)	2,6±2,03 ^x 2,5 (-2,0-6,0)	0,0±0,00 ^y 0,0 (0,0-0,0)	2,6±2,03 ^x 2,5 (-2,0-6,0)	<0,001 ^b	1,5±2,43 1 (-2-6)	0,0±0,0 0,0 (0,0-0,0)	1,5±2,43 1,0 (-2,0-6,0)	0,387 ^a	0,121
Bel kalça oranı	0,0±0,04 0,0 (-0,1-0,1)	0,0±0,02 0,0 (-0,0-0,0)	0,0±0,04 0,0 (-0,1-0,1)	0,695 ^b	0,0±0,02 0,01 (-0,04-0,07)	0,0±0,02 0,0 (-0,0-0,0)	0,0±0,03 0,0 (-0,0-0,1)	0,538 ^b	0,833
Üst orta kol çevresi (cm)	1,1±0,87 ^x 1,0 (0,0-3,0)	-0,1±1,11 ^y 0,0 (-3,0-2,0)	1,0±1,61 ^x 1,0 (-3,0-4,0)	0,014 ^b	0,0±1,37 0 (-2,5-2,5)	0,8±1,35 0,0 (-1,0-4,0)	0,8±1,77 0,6 (-2,0-4,0)	0,202 ^b	0,007
Üst orta kol kas çevresi (cm)	0,41±0,95 0,47 (-1,76-2,06)	-0,29±1,39 -0,13 (-2,82-2,34)	0,02±1,13 -0,05 (-3,12-2,12)	0,207 ^b	0,65±0,12 0,49 (-1-3,81)	0,51±1,78 0,64 (-3,75-3,12)	0,48±1,56 0,16 (-2,1-3,52)	0,927 ^b	0,102
Üst orta kol kas alanı (cm ²)	1,6±3,99 1,5 (-7,6-9,16)	0,0±4,59 -0,2 (-13,7-7,7)	1,6±7,33 2,3 (-16,2-13,)	0,496 ^a	-0,6±4,95 -0,21 (-9,96-9,84)	2,3±4,5 1,1 (-4,1-13,9)	1,7±5,37 0,4 (-7,0-11,2)	0,163 ^b	0,130
Triseps deri kıvrım kalınlığı (cm)	0,2±0,19 ^x 0,2 (-0,2-0,6)	0,0±0,1 ^y 0,0 (-0,2-0,2)	0,2±0,25 ^x 0,2 (-0,3-0,6)	0,001 ^b	0,1±0,15 0,04 (-0,18-0,36)	0,0±0,2 0,0 (-0,4-0,5)	0,1±0,26 0,1 (-0,5-0,6)	0,672 ^b	0,016
El kavrama gücü ortalaması (kg)	-2,1±2,88 -1,1 (-11,0-0,7) ^x	-0,3±1,85 -0,1 (-5,2-2,9) ^y	-2,4±3,16 -1,25 (-9,8-2,0) ^x	0,027 ^a	-1,2±2,96 -0,88 (-10,25-4,15)	-0,9±1,98 -0,6 (-6,2-2,2)	-2,0±2,45 -1,4 (-8,5-1,5)	0,188 ^a	0,528
Sağ el kavrama gücü ortalaması (kg)	-1,7±2,19 -1,7 (-6,3-2,4)	-0,7±2,13 -0,6 (-5,7-2,7)	-2,5±2,81 -24 (-7,3-4,7)	0,092 ^b	-1,0±3,82 -0,5 (-13,54-4,3)	-0,9±2,31 -1,2 (-4,7-5,0)	-1,9±2,98 -1,2 (-9,0-1,3)	0,481 ^a	0,811
Sol el kavrama gücü ortalaması (kg)	-2,5±4,22 -0,9 (-15,6-1,0) ^x	0,2±2,44 0,7 (-4,6-3,4) ^y	-2,3±4,28 -0,9 (-12,6-2,7) ^x	0,031 ^a	-1,4±2,52 -1,15 (-6,97-4)	-0,8±2,61 -0,7 (-8,7-3,0)	-2,2±2,83 -1,4 (-9,0-2,2)	0,270 ^b	0,432

p¹: Çalışma grubu içindeki karşılaştırmalarda oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içindeki karşılaştırmalarda oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{a, b}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^{*}: Friedmann Testi ile test edilmiştir. [†]: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir. BKİ: Beden kitle indeksi

Tablo 4.27’te müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı sınıflamalarına göre dağılımları verilmiştir. Beden kütle indeksi sınıflamasına göre çalışma başında çalışma grubunun %55,6’sı, kontrol grubunun %40,0’ı preobez sınıfındayken, çalışma sonunda çalışma ve kontrol grupları için bu değerler sırasıyla %44,4 ve %35,0’a düşmüştür. Her iki grupta da haftalar arası BKİ sınıflamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (her bir grup için $p>0,05$).

Çalışma başında çalışma grubunun %50,0’sinin bel çevresinin 88 cm ve üzeri olduğu çalışma sonunda ise bu oranın %38,0’a düştüğü gözlenmiştir. Çalışma başında kontrol grubunun %20,0’sinin bel çevresinin 88 cm ve üzeri iken, çalışma sonunda kontrol grubunda bel çevresi 88 cm ve üzeri olan katılımcı kalmadığı gözlenmiştir. Katılımcıların bel/kalça oranları değerlendirildiğinde, çalışma başında çalışma ve kontrol grubunda bel/kalça oranı 0,8 ve üzerinde olan katılımcıların yüzdesi sırasıyla %50,0 ve %45,0 iken, çalışma sonunda bu değerlerin çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla %44,4 ve %35,0’e gerilediği gözlenmiştir.

Tablo 4.27. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı göre sınıflamalarına göre dağılımları.

	Çalışma Grubu (n=18)						Kontrol Grubu (n=20)					
	1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta		1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta	
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
BKİ (kg/m²)												
≤18.5	2	11,2	2	11,2	2	11,1	-	-	-	-	-	-
18.5-19.9	1	5,6	2	11,2	1	5,6	1	5,0	2	10,0	2	10,0
20.0-24.9	5	27,8	6	33,3	7	38,9	11	55,0	10	50,0	11	55,0
25.0-29.9	10	55,4	8	44,3	8	44,4	8	40,0	8	40,0	7	35,0
30.0-39.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bel Çevresi (cm)												
<80	6	33,3	7	38,9	7	38,9	10	50,0	11	55,0	11	55,0
≥80-88	3	16,7	4	22,2	4	22,2	6	30,0	7	35,0	9	45,0
≥88	9	50,0	7	38,9	7	38,9	4	20,0	2	10,0	-	-
Bel Kalça Oranı												
<0.8	8	44,4	9	50,0	10	55,6	11	55,0	12	60,0	13	65,0
≥0.8	10	55,6	9	50,0	8	44,4	9	45,0	8	40,0	7	35,0

BKİ: Beden kütle indeksi

4.6. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Biyokimyasal Bulguları

Tablo 4.28. ve 4.29'da müdahale grubuna dahil olan katılımcıların biyokimyasal bulgularının haftalık değerleri ve grupların haftalar arası değişimleri arasındaki farkları incelenmiştir. Her iki grupta da serum açlık glikozu, total kolesterol, HDL kolesterol, ALT, AST, kreatinin, CRP değerlerinde çalışma süresince istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.28, Tablo 4.29; her biri için $p>0,05$).

Çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için ortalama serum insülin değerleri sırasıyla $10,0\pm5,71$ IU/mL, $7,4\pm3,88$ IU/mL ve $7,4\pm4,39$ IU/mL iken, kontrol grubunda sırasıyla $8,2\pm4,78$ IU/mL; $7,4\pm3,27$ IU/mL; $6,92\pm3,03$ IU/mL bulunmuştur (Tablo 4.28). Çalışma grubunda açlık insülininde altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmişken kontrol grubunda haftalar arası değişim istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.28; Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,026$ ve $p=0,137$). Gruplar arası serum insülin düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (Tablo 4.28., Tablo 4.29.; $p=0,514$).

Katılımcıların serum LDL kolesterol düzeyleri birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için sırasıyla çalışma grubunda $112,5\pm26,08$ mg/dL, $120,9\pm25,77$ mg/dL ve $116,1\pm27,55$ mg/dL iken, kontrol grubunda $109,8\pm37,11$ mg/dL, $109,2\pm33,81$ mg/dL ve $113,7\pm39,42$ mg/dL bulunmuştur (Tablo 4.28). Serum LDL kolesterol değeri değişimi çalışma grubunda altıncı ve on ikinci haftalar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olup, kontrol grubunda istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.28; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,032$ ve $p>0,05$). Gruplar arasındaki serum LDL kolesterol değişimi altıncı ve on ikinci haftalar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş; çalışma grubunda azalma gösterirken kontrol grubunda artış gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 4.28, Tablo 4.29.; $p=0,019$).

Katılımcıların serum TG düzeyleri birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için çalışma grubunda sırasıyla $123,7\pm77,55$ mg/dL, $108,7\pm45,28$ mg/dL ve $119,9\pm69,04$ mg/dL iken, kontrol grubunda sırasıyla $97,3\pm49,12$ mg/dL; $91,2\pm47,98$ mg/dL; $85,6\pm41,94$ mg/dL bulunmuştur (Tablo 4.28). Serum TG düzeylerinde çalışma grubunda çalışma süresince istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemişken,

kontrol grubunda birinci ve on ikinci hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır (Tablo 4.28; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,389$ ve $p=0,035$). Gruplar arası serum TG değişimi benzer bulunmuştur (Tablo 4.28., Tablo 4.29.; $p=0,280$).

Katılımcıların serum albümin düzeyleri çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için sırasıyla $44,3\pm 3,61$ g/L, $45,4\pm 3,57$ g/L ve $45,8\pm 3,24$ g/L iken, kontrol grubunda $44,3\pm 3,61$ g/L, $45,4\pm 3,57$ g/L ve $45,8\pm 3,24$ g/L bulunmuştur (Tablo 4.28). Çalışma grubunda serum albümin düzeyi birinci ve altıncı haftalara göre on ikinci haftada istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiş, kontrol grubunda çalışma süresince istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.28; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,157$). Haftalar arası serum albümin düzeylerindeki değişimler incelendiğinde çalışma grubunda 1.-6. hafta arasındaki farkın, 1.-12. hafta arasındaki farktan istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlenmiş, kontrol grubunda istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.29; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,032$ ve $p=0,463$). Çalışma süresince serum albümin değerlerindeki değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.28, Tablo 4.29 ve $p=0,070$).

Serum hemoglobin düzeyleri birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için çalışma grubunda sırasıyla $12,45\pm 1,21$ g/dL, $12,9\pm 1,19$ g/dL ve $12,8\pm 1,45$ g/dL iken, kontrol grubunda $12,6\pm 1,32$ g/dL, $12,5\pm 1,26$ g/dL ve $12,5\pm 1,19$ g/dL bulunmuştur (Tablo 4.28.) Her iki grupta da çalışma süresince haftalar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (Tablo 4.28.; her bir grup için $p>0,05$). Serum hemoglobin düzeylerindeki değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında 1. ve 6. haftalardaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattığı; bu farkın çalışma grubundaki artış ve kontrol grubundaki azalmadan kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 4.28, Tablo 4.29; $p=0,046$).

Katılımcıların serum hematokrit yüzdeleri birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için çalışma grubunda sırasıyla $38,92\pm 3,25$, $39,2\pm 3,25$ ve $39,8\pm 3,27$ iken, kontrol grubunda $38,6\pm 3,70$, $38,9\pm 3,67$ ve $38,4\pm 3,46$ bulunmuştur (Tablo 4.28). Çalışma grubunda ise serum hematokrit düzeylerinin on ikinci haftada birinci ve altıncı haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiş olup, kontrol

grubunda çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.28.; çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,397$). Serum hematokrit düzeylerinde değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında, altıncı ve on ikinci hafta değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu; bu farkın çalışma grubundaki artıştan ve kontrol grubundaki azalmadan kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 4.28., Tablo 4.29; $p=0,048$).



Tablo 4.28. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların biyokimyasal bulguları.

	Çalışma Grubu (n=18)			p ¹	Kontrol Grubu (n=20)			p ²	p ³
	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta		1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta		
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		
	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)		
Açlık glikoz (mg/dL)	94,9±9,37 93,5 (83,0-110,0)	91,2±3,95 91,0 (84,0-97,0)	92,1±8,90 92,5 (76,0-108,0)	0,159 ^b	94,5±7,92 97,5 (79,0-106,0)	94,1±6,1 94,5 (80,0-106,0)	92,6±6,69 92,0 (81,0-110,0)	0,435 ^b	0,290
Açlık İnsülini (IU/mL)	10,0±5,71 7,5 (3,5-23,5) ^x	7,4±3,88 6,5 (3,0-16,4) ^y	7,4±4,39 6,0 (3,5-18,8) ^y	0,026^a	8,2±4,78 8,5 (1,7-18,7)	7,4±3,27 7,5 (2,5-16,0)	6,92±3,03 5,8 (4,0-15,7)	0,137 ^a	0,514
Total kolesterol (mg/dL)	194,1±34,4 192,0 (129,0-274,0)	194,5±26,94 188,5 (156,0-230,0)	196,9±29,59 190,5 (156,0-252,0)	0,759 ^a	189,6±42,69 178,5 (122,0-280,0)	190,0±43,46 175,0 (137,0-285,0)	189,5±46,22 172,5 (138,0-299,0)	0,994 ^b	0,868
LDL kolesterol (mg/dL)	112,5±26,08 ^{x,y} 116,2 (55,0-159,4)	120,9±25,77 ^x 112,7 (86,0-174,0)	116,1±27,55 ^y 102,9 (81,8-173,0)	0,032^b	109,8±37,11 102,8 (59,2-200,0)	109,2±33,8 105,2 (62,0-189,4)	113,7±39,42 107,1 (71,0-213,6)	0,272 ^b	0,019
HDL kolesterol (mg/dL)	54,1±11,26 55,0 (30,0-79,0)	53,6±9,6 53,0 (37,0-74,0)	56,5±10,12 53,0 (40,0-77,0)	0,621 ^a	60,2±13,82 58,0 (35,0-95,0)	63,3±15,34 63,0 (30,0-87,0)	60,9±14,62 56,5 (34,0-98,0)	0,339 ^b	0,231
TG (mg/dL)	123,7±77,55 88,1 (46,0-292,0)	108,7±45,28 95,0 (50,0-206,0)	119,9±69,04 95,0 (47,0-310,0)	0,389 ^a	97,3±49,12 85,0 (39,3-227,0) ^x	91,2±47,9 71,8 (45,0-220,0) ^{x,y}	85,6±41,94 72,4 (37,0-204,0) ^y	0,035^a	0,280
ALT (U/L)	21,5±16,14 17,5 (8,0-77,0)	18,0±8,99 15,5 (9,0-39,0)	17,8±8,64 15,5 (8,0-42,0)	0,828 ^a	16,3±6,22 17,0 (3,0-33,0)	17,6±7,29 17,5 (5,0-32,0)	16,6±8,86 15,0 (4,0-33,0)	0,219 ^a	0,186
AST (U/L)	22,7±13,95 18,5 (11,0-64,0)	17,8±4,46 16,5 (13,0-27,0)	17,0±5,38 15,0 (11,0-28,0)	0,827 ^a	16,6±4,38 14,0 (11,0-26,0)	17,6±4,54 16,0 (12,0-26,0)	17,6±5,73 16,5 (10,2-32,0)	0,345 ^b	0,113
Albümin (g/L)	41,6±4,35 ^x 40,7 (35,2-50,0)	42,5±2,53 ^x 42,0 (38,6-47,0)	44,8±3,43 ^y 44,0 (38,6-52,0)	0,001^b	44,3±3,61 45,0 (38,0-52,0)	45,4±3,57 45,0 (38,0-52,0)	45,8±3,24 46,0 (40,0-51,0)	0,157 ^b	0,070
Kreatinin (mg/dL)	0,6±0,14 0,6 (0,4-1,0)	0,7±0,13 0,7 (0,5-0,9)	0,7±0,15 0,6 (0,4-1,0)	0,224 ^b	0,6±0,09 0,6 (0,4-0,7)	0,6±0,1 0,6 (0,4-0,8)	0,64±0,09 0,6 (0,5-0,9)	0,060 ^b	0,224
CRP (mg/L)	4,1±6,52 1,3 (0,4-26,2)	4,3±6,28 1,4 (0,2-21,4)	4,0±6,09 1,2 (0,2-23,4)	0,358 ^a	3,8±7,76 1,2 (0,3-35,4)	1,7±1,59 0,9 (0,2-5,8)	1,7±1,99 1,1 (0,1-6,7)	0,186 ^a	0,500
Hemoglobin (g/dL)	12,45±1,21 12,6 (9,1-14,1)	12,9±1,19 12,9 (9,6-15,1)	12,8±1,45 12,8 (9,1-15,5)	0,081 ^a	12,6±1,32 12,9 (10,0-14,4)	12,5±1,26 12,7 (10,1-14,8)	12,5±1,19 12,7 (10,5-14,2)	0,470 ^b	0,046
Hematokrit (%)	38,92±3,25 39,2 (30,6-45,0) ^x	39,2±3,25 39,0 (31,1-45,6) ^x	39,8±3,27 39,6 (32,4-46,7) ^y	0,019^a	38,6±3,70 38,9 (32,6-44,4)	38,9±3,67 38,6 (32,8-44,9)	38,4±3,46 39,0 (32,6-43,7)	0,397 ^b	0,048

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{x,y}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir. LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein

Tablo 4.29. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların biyokimyasal bulgularında haftalar arasında oluşan değişimler.

	Çalışma Grubu (n=18)			p ¹	Kontrol Grubu (n=20)			p ²	p ³
	1.Hafta – 6. Hafta	6.Hafta – 12. Hafta	1.Hafta - 12.Hafta		1.Hafta – 6. Hafta	6.Hafta – 12. Hafta	1. hafta - 12.Hafta		
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		
Açlık glikoz (mg/dL)	3,6±7,47 1,5 (-8,0-17,0)	-0,8±6,82 -0,5 (-16,0-9,0)	2,8±9,4 4,0 (-17,0-22,0)	0,207 ^b	0,4±7,7 -1,5 (-12,0-14,0)	1,5±5,42 3,0 (-11,0-10,0)	1,9±8,25 -1,5 (-9,0-20,0)	0,794 ^b	0,290
Açlık insülini (IU/mL)	2,6±4,03 1,4 (-1,7-16,2)	0,1±3,03 -0,1 (-5,6-7,6)	2,6±5,35 1,3 (-3,9-17,0)	0,075 ^a	0,9±4,95 0,1 (-5,8-16,0)	0,5±2,2 0,4 (-5,3-6,5)	1,3±4,51 0,7 (-5,7-10,7)	0,701 ^a	0,514
Total kolesterol (mg/dL)	-0,4±27,21 -0,5 (-65,0-52,0)	-2,4±12,49 -1,5 (-25,0-17,0)	-2,8±26,95 -2,0 (-65,0-36,0)	0,944 ^b	-0,4±23,09 1,5 (-51,0-62,0)	0,5±21,32 1,0 (-47,0-59,0)	0,1±24,38 3,0 (-45,0-63,0)	0,925 ^a	0,868
LDL kolesterol (mg/dL)	-8,5±21,59 -8,5 (-55,4-22,4)	4,9±9,00 6,3 (-9,0-28,2)	-3,6±24,42 0,2 (-55,4-36,6)	0,128 ^b	0,6±19,12 1,1 (-29,2-61,8)	-4,53±11,82 -0,4 (-42,0-7,1)	-3,9±20,81 0,5 (-56,4-46,4)	0,826 ^a	0,019
HDL kolesterol (mg/dL)	0,5±5,98 0,0 (-10,0-12,0)	-2,9±7,84 -1,5 (-26,0-8,0)	-2,4±6,27 -0,5 (-16,0-5,0)	0,476 ^a	-3,2±9,06 -2,0 (-22,0-11,0)	2,4±11,01 -1,0 (-15,0-28,0)	-0,8±9,21 1,5 (-28,0-14,0)	0,443 ^a	0,231
TG (mg/dL)	15,1±57,95 3,5 (-57,0-197,0)	-11,2±38,2 -9,5 (-104,0-56,0)	3,8±58,08 -8,0 (-68,0-192,0)	0,338 ^a	6,1±30,28 7,0 (-82,0-77,2)	5,6±24,08 5,5 (-29,0-81,0)	11,7±20,81 10,7 (-34,7-57,2)	0,472 ^a	0,280
ALT (U/L)	3,5±11,37 1,0 (-5,0-43,0)	0,2±6,26 -0,5 (-11,0-20,0)	3,7±15,72 0,5 (-7,0-63,0)	0,835 ^a	-1,3±5,48 -0,5 (-1,0-7,0)	1,0±6,59 1,5 (-15,0-12,0)	-0,3±8,02 2,0 (-19,0-16,0)	0,564 ^b	0,186
AST (U/L)	4,8±11,92 0,5 (-4,0-39,0)	0,8±4,23 0,0 (-6,0-14,0)	5,7±14,4 0,0 (-5,0-53,0)	0,887 ^a	-1,3±3,79 -1,0 (-9,0-4,0)	-0,0±5,41 0,0 (-14,0-8,8)	-1,3±6,28 -1,0 (-18,0-12,8)	0,599 ^a	0,113
Albümin (g/L)	-0,9±2,31 ^x -0,8 (-4,7-3,0)	-2,3±2,42 ^{xy} -2,0 (-7,8-2,3)	-3,2±2,91 ^y -3,2 (-8,3-2,0)	0,032^b	-1,1±2,55 -1,0 (-7,3-2,0)	-0,3±2,62 -0,5 (-5,0-4,0)	-1,4±3,48 -1,0 (-8,5-6,0)	0,463 ^b	0,070
Kreatinin (mg/dL)	-0,0±0,1 -0,0 (-0,3-0,0)	0,0±0,12 0,0 (-0,3-0,3)	-0,0±0,12 -0,0 (-0,5-0,1)	0,199 ^a	0,0±0,08 0,0 (-0,1-0,1)	-0,0±0,09 -0,0 (-0,2-0,2)	-0,0±0,06 -0,0 (-0,1-0,1)	0,219 ^b	0,224
CRP (mg/L)	-0,2±3,71 0,1 (-13,4-4,9)	0,5±3,76 0,0 (-5,4-14,0)	0,3±1,48 0,2 (-4,1-3,2)	0,719 ^a	2,2±7,85 0,1 (-2,6-34,5)	-0,0±1,91 0,1 (-5,0-3,3)	2,1±8,17 0,2 (-5,9-35,0)	0,711 ^a	0,500
Hemoglobin (g/dL)	-0,4±0,75 -0,3 (-2,6-0,7)	0,1±0,5 -0,1 (-0,5-1,4)	-0,3±0,86 -0,2 (-3,0-1,4)	0,070 ^a	0,1±0,42 0,0 (-0,8-0,9)	0,1±0,51 0,2 (-1,0-1,2)	0,2±0,53 -0,1 (-0,5-1,2)	0,853 ^b	0,046
Hematokrit (%)	-0,2±1,11 -0,4 (-2,4-2,0)	-0,6±0,97 -0,8 (-2,2-2,1)	-0,8±1,62 -1,0 (-3,4-2,7)	0,358 ^b	-0,3±1,18 -0,4 (-3,0-2,3)	0,5±1,52 0,7 (-3,1-2,4)	0,2±1,23 0,1 (-1,4-3,2)	0,183 ^b	0,048

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{xy}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir. LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein

4.7. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların EDSS Puanları ve Yaşam Kalitesi Göstergeleri

Tablo 4.30. ve Tablo 4.31’de müdahale grubuna dahil olan katılımcıların EDSS puanları ve yaşam kalitesine ilişkin verileri yer almaktadır. Çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftadaki ortalama EDSS puanı sırasıyla $1,3 \pm 0,95$, $1,1 \pm 0,69$ ve $0,6 \pm 0,73$ iken, kontrol grubunda $1,6 \pm 0,78$, $1,6 \pm 0,71$ ve $1,4 \pm 0,86$ bulunmuştur (Tablo 4.30). Katılımcıların EDSS puanlarının her iki grupta da on ikinci haftada birinci ve altıncı haftalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.30; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,012$). Grupların haftalar arası değişim farkları incelendiğinde, çalışma grubunda 1.-12. haftalar arasındaki farkın 1.-6. haftalar arasındaki farktan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiş, kontrol grubunda istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.31; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,048$ ve $p=0,348$). EDSS puanındaki değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında, altıncı ve on ikinci haftalarda çalışma grubunda görülen değişim ile kontrol grubunda görülen değişim arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Tablo 4.30, Tablo 4.31; $p=0,022$).

Katılımcıların yaşam kaliteleri bileşik mental ve bileşik fiziksel sağlık olarak iki ana başlıkta incelenmiştir. Çalışma grubunda birinci, altıncı ve on ikinci haftadaki ortalama bileşik mental sağlık puanları sırasıyla $54,25 \pm 20,36$, $58,46 \pm 17,18$ ve $62,15 \pm 15,84$ iken, kontrol grubunda sırasıyla $56,26 \pm 17,85$; $62,84 \pm 15,58$; $64,76 \pm 16,36$ bulunmuştur (Tablo 4.30). Çalışma grubunda bileşik mental sağlık puanındaki değişim birinci ve on ikinci haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterirken, kontrol grubunda birinci hafta, altıncı ve on ikinci haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (Tablo 4.30; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,002$). Haftalar arası değişimler incelendiğinde, çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, kontrol grubunda 1.-12. hafta arasındaki farkın, 6.-12. hafta arasındaki farka göre istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı gözlenmiştir (Tablo 4.31; Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,427$ ve $p=0,035$). Bileşik mental sağlık puanlarının gruplar arasındaki karşılaştırması istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.31., Tablo 4.30; $p=0,802$).

Bileşik mental sağlığın alt grubu olan duygusal esenlik puanı birinci altıncı ve on ikinci haftalar için sırasıyla $16,7 \pm 3,78$, $17,0 \pm 3,32$ ve $17,8 \pm 3,26$ iken kontrol grubunda sırasıyla $16,9 \pm 3,64$, $18,9 \pm 3,03$ ve $19,1 \pm 3,52$ bulunmuştur (Tablo 4.30). Duygusal esenlik puanında çalışma grubunda haftalar arası bir farklılık gözlenmezken, kontrol grubunda altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu saptanmıştır (Tablo 4.30; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,330$ ve $p=0,001$). Gruplar arasındaki duygusal esenlik puanı değişimlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.30, Tablo 4.31; $p=0,319$). Bileşik mental sağlık alt gruplarından genel yaşam kalitesi, duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlaması, bilişsel işlevler ve sağlık endişesi puanlarında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.30; Tablo 4.31; her biri için $p>0,05$).

Katılımcıların yaşam kalitesi ana başlıklarından bileşik fiziksel sağlık puanı birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda çalışma grubunda sırasıyla $63,4 \pm 23,16$, $67,1 \pm 21,79$ ve $73,7 \pm 19,48$ iken, kontrol grubunda $67,8 \pm 16,58$; $73,1 \pm 15,94$; $76,2 \pm 17,13$ bulunmuştur (Tablo 4.30). Bileşik fiziksel sağlık puanı çalışma grubunda on ikinci haftada, birinci ve altıncı haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermişken, kontrol grubunda çalışma süresince istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir (Tablo 4.30; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,074$). Gruplar arası karşılaştırmalarda haftalar arasındaki değişimler bileşik fiziksel sağlık puanları açısından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.30, Tablo 4.31; $p=0,346$).

Katılımcıların bileşik fiziksel sağlık alt grubu olan fiziksel sağlık puanları birinci, altıncı ve on ikinci haftalarda çalışma grubunda sırasıyla $12,8 \pm 4,54$, $13,0 \pm 4,87$ ve $16,7 \pm 3,71$ iken, kontrol grubunda $12,3 \pm 4,42$, $13,2 \pm 3,96$ ve $16,2 \pm 3,24$ bulunmuştur (Tablo 4.30). Her iki grupta da fiziksel sağlık puanında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmış; çalışma grubunda on ikinci hafta puanı birinci ve altıncı haftaya göre daha istatistiksel olarak yüksekken, kontrol grubunda birinci hafta puanı altıncı ve on ikinci hafta puanına göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.30; Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Her iki grupta da fiziksel sağlık puanında 1.-6. haftalar arasında oluşan farkın, 1.-12. haftalar ile 6.-12. haftalar arasında oluşan farktan istatistiksel olarak

daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.31; her bir grup için $p<0,001$). Gruplar arası fiziksel sağlık puanlarının değişimi istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.30, Tablo 4.31; $p=0,659$).

Bileşik fiziksel sağlığın bir diğer alt grubu olan ağrı puanı birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için çalışma grubunda sırasıyla $6,9\pm3,3$, $7,4\pm3,03$ ve $8,2\pm2,86$ iken, kontrol grubunda sırasıyla $8,8\pm1,95$, $8,8\pm1,78$ ve $9,0\pm2,16$ bulunmuştur (Tablo 4.30). çalışma grubunda on ikinci haftada ağrı puanında birinci ve altıncı haftaya göre istatistiksel olarak farklılık gözlenirken, çalışma süresince kontrol grubunda olarak bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.30; Çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,825$). Ağrı puanlarındaki gruplar arasındaki değişimler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Tablo 4.30, Tablo 4.31; $p=0,245$).

Bileşik fiziksel sağlığın alt gruplarından sağlık algılaması, enerji ve yorgunluk, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlaması, cinsel işlev, sosyal işlev ve sağlık endişesinde her iki grupta da haftalar arası ve gruplar arasındaki haftalar arası değişimlerin farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.30; Tablo 4.31; her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.30. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların EDSS puanları ve yaşam kalitesi göstergeleri.

	Çalışma Grubu (n=18)				Kontrol Grubu (n=20)				
	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ¹	1.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	p ²	p ³
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		
EDSS puanı	1,3±0,95 1,0 (0,0-4,0) ^x	1,1±0,69 1,0 (0,0-2,5) ^x	0,6±0,73 0,0 (0,0-2,0) ^y	<0,001^a	1,6±0,78 1,5 (1,0-4,0) ^x	1,6±0,71 1,5 (1,0-4,0) ^x	1,4±0,86 1,0 (0,0-4,0) ^y	0,012^a	0,022
MSQOL-54 yaşam kalitesi ölçeği									
Genel yaşam kalitesi	5,4±1,93 5,2 (1,6-8,31)	5,9±1,79 5,9 (1,5-8,4)	5,9±1,99 6,5 (1,7-9,9)	0,375 ^b	5,9±1,47 5,3 (2,4-9,9)	6,8±1,74 6,6 (4,9-9,9)	6,7±1,67 6,5 (4,9-9,9)	0,321 ^a	0,666
Duyusal esenlik	16,7±3,78 16,1 (10,7-23,8)	17,0±3,32 16,7 (10,7-23,2)	17,8±3,26 17,0 (12,8-23,2)	0,330 ^b	16,9±3,64 ^x 16,4 (11,6-24,4)	18,9±3,03 ^y 18,9 (13,6-24,1)	19,1±3,52 ^y 18,0 (11,9-24,4)	0,001^b	0,319
Duyusal sorunlara bağlı rol kısıtlaması	15,6±10,79 24,0 (0,0-24,0)	17,3±10,36 24,0 (0,0-24,0)	19,1±9,16 24,0 (0,0-24,0)	0,108 ^a	14,0 ±11,57 24,0 (0,0-24,0)	16,4±10,54 24,0 (0,0-24,0)	17,6±10,25 24,0 (0,0-24,0)	0,191 ^a	0,943
Bilişsel işlev	9,3±4,45 8,6 (0,0-15,0)	10,3±3,01 10,1 (3,0-15,0)	11,0±2,57 11,3 (5,6-15,0)	0,098 ^b	11,8±3,04 13,1 (6,8-15,0)	11,8±3,85 13,5 (3,8-15,0)	12,6±2,91 13,5 (5,3-15,0)	0,389 ^b	0,619
Sağlık endişesi	7,4±2,92 7,7 (0,0-11,0)	8,0±2,86 8,5 (1,1-11,0)	8,4±2,33 8,5 (2,8-11,0)	0,309 ^a	7,8±3,05 8,8 (1,7-11,0)	8,9±2,43 9,6 (2,8-11,0)	8,8±1,88 8,8 (5,5-11,0)	0,060 ^b	0,580
Bileşik Mental Sağlık	54,25±20,36 ^x 61,85 (18,5-77,66)	58,46±17,18 ^{x,y} 62,49 (22,69-77,59)	62,15±15,84 ^y 66,24 (30,01-80,64)	0,015^b	56,26±17,85 61,2 (28,63-81,08) ^x	62,84±15,58 67,35 (35,31-80,2) ^y	64,76±16,36 67,16 (32,88-83,1) ^y	0,002^a	0,689
Sağlık algılaması	8,9±4,12 10,2 (0,0-15,3)	9,5±4,26 10,2 (0,9-16,2)	10,0±3,54 9,8 (4,3-17,0)	0,182 ^b	10,2±3,29 10,2 (2,6-15,3)	10,8±3,67 10,6 (3,4-17,0)	10,7±3,45 11,1 (3,4-16,2)	0,337 ^b	0,659
Enerji, yorgunluk	5,5±1,85 5,5 (2,5-8,5)	5,9±1,79 5,8 (2,5-9,6)	6,1±1,82 6,4 (3,5-8,5)	0,304 ^a	5,9±1,81 6,0 (2,5-8,6)	6,5±1,65 6,5 (2,5-9,6)	6,7±1,55 6,5 (4,3-9,0)	0,200 ^b	0,885
Fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlaması	7,2±5,36 9,0 (0,0-12,0)	8,0±4,6 10,5 (0,0-12,0)	8,7±4,7 12,0 (0,0-12,0)	0,391 ^a	7,4±5,19 10,5 (0,0-12,0)	9,2±4,82 12,0 (0,0-12,0)	8,1±5,34 12,0 (0,0-12,0)	0,140 ^a	0,266
Fiziksel sağlık	12,8±4,54 14,5 (3,4-17,0) ^x	13,0±4,87 14,5 (0,0-17,0) ^x	16,7±3,71 18,1(8,1-20,4) ^y	<0,001^a	12,3±4,42 ^x 14,0 (1,7-17,0)	13,2±3,96 ^y 14,0 (4,3-17,0)	16,2±3,24 ^y 17,9 (9,8-20,0)	<0,001^b	0,659
Ağrı	6,9±3,3 8,1 (1,7-11,0) ^x	7,4±3,03 7,8 (1,47-11,0) ^x	8,2±2,86 9,4(1,8-11,0) ^y	0,004^a	8,8±1,95 8,6 (4,4-11,0)	8,8±1,78 9,5 (5,13-11,0)	9,0±2,16 9,8 (3,3-11,0)	0,825 ^b	0,245
Cinsel işlev	6,9±2,42 8,0 (2,0-8,0)	6,3±2,31 8,0 (2,0-8,0)	6,2±2,72 8,0 (0,0-8,0)	0,977 ^b	6,2±2,24 6,7 (0,0-8,0)	5,5±2,95 6,7 (0,0-8,0)	6,3±2,34 8,0 (1,3-8,0)	0,734 ^a	0,385
Sosyal işlev	8,6±2,77 9,5 (4,0-12,0)	8,9±2,6 9,0 (3,0-12,0)	9,5±2,38 9,5 (3,0-12,0)	0,077 ^a	9,5±2,04 9,5 (6,0-12,0)	10,2±1,85 11,0 (6,0-12,0)	10,5±2,39 12,0 (5,0-12,0)	0,121 ^b	0,858
Sağlık endişesi	7,4±2,92 7,7 (0,0-11,0)	8,0±2,86 8,5 (1,1-11,0)	8,4±2,33 8,5 (2,8-11,0)	0,309 ^a	7,8±3,05 8,8 (1,7-11,0)	8,9±2,43 9,6 (2,8-11,0)	8,8±1,88 8,8 (5,5-11,0)	0,060 ^b	0,580
Bileşik Fiziksel Sağlık	63,4±23,1 ^x 68,4 (19,8-92,3)	67,1±21,79 ^x 68,0 (15,1-96,2)	73,7±19,48 ^y 72,7 (26,5-97,6)	0,001^b	67,8±16,58 73,6 (41,6-88,5)	73,1±15,94 77,1 (43,2-92,8)	76,2±17,13 79,7 (42,7-96,1)	0,074 ^a	0,346

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{x,y}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^a: Friedman Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir. EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, MSQOL-54: Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54

Tablo 4.31. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların EDSS puanları ve yaşam kalitesi göstergelerinde haftalar arasında oluşan değişimler.

	Çalışma Grubu (n=18)				Kontrol Grubu (n=20)				p ²	p ³
	1.Hafta – 6. Hafta	6.Hafta – 12. Hafta	1. hafta - 12.Hafta	p ¹	1.Hafta – 6. Hafta	6.Hafta – 12. Hafta	1. hafta - 12.Hafta			
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Alt-Üst)			
EDSS puanı	0,3±0,62 ^x 0,0 (-1,0-2,0)	0,5±0,51 ^{xy} 0,5 (0,0-1,0)	0,8±0,62 ^y 1,0 (0,0-2,0)	0,048 ^b	0,1±0,35 0,0 (-0,5-1,0)	0,2±0,34 0,0 (0,0-1,0)	0,3±0,44 0,0 (0,0-1,0)	0,348 ^b	0,022	
MSQOL-54 yaşam kalitesi ölçeği										
Genel yaşam kalitesi	-0,5±1,48 -0,1 (-3,4-3,2)	0,0±1,03 0,0 (-1,7-1,5)	-0,5±1,33 -0,2 (-3,0-3,1)	0,461 ^b	-1,0±1,86 -0,8 (-4,5-1,7)	0,1±0,94 0,0 (-1,5-2,0)	-0,9±1,53 -0,1 (-4,5-0,4)	0,060 ^b	0,666	
Duygusal esenlik	-0,3±3,36 -0,7 (-7,5-4,6)	-0,8±2,17 -0,4 (-6,1-3,5)	-1,1±3,89 -0,4 (-7,5-4,6)	0,773 ^b	-2,0±3,46 -2,0 (-8,7-3,5)	-0,2±3,24 -0,6 (-5,5-6,7)	-2,2±2,19 -2,2 (-6,1-1,2)	0,067 ^b	0,319	
Duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlaması	-1,8±7,03 0,0 (-24,0-8,0)	-1,8±5,86 0,0 (-16,0-8,0)	-3,6±6,84 0,0 (-24,0-0,0)	0,556 ^a	-2,4±11,04 0,0 (-24,0-24,0)	-1,2±5,96 0,0 (-24,0-8,0)	-3,6±10,54 0,0 (-24,0-24,0)	0,486 ^a	0,943	
Bilişsel işlev	-1,0±3,85 -0,4 (-11,3-3,8)	-0,8±2,43 0,0 (-6,0-3,8)	-1,8±3,48 -0,8 (-9,0-3,0)	0,636 ^b	-0,0±3,1 0,0 (-6,0-7,5)	-0,8±2,76 0,0 (-11,3-3,8)	-0,8±2,9 -0,4 (-7,5-6,0)	0,760 ^a	0,619	
Sağlık endişesi	-0,6±2,15 -0,6 (-6,6-2,2)	-0,4±1,35 0,0 (-3,3-2,2)	-1,0±2,41 -0,6 (-6,6-2,2)	0,874 ^a	-1,2±1,95 -0,6 (-4,4-1,1)	0,1±2,13 0,0 (-4,4-4,4)	-1,1±2,73 0,0 (-7,7-3,9)	0,165 ^b	0,580	
Bileşik Mental Sağlık	-3,6±9,17 -2,8 (-26,1-9,1)	-3,3±6,86 -1,7 (-18,6-9,1)	-6,9±10,81 -7,7 (-33,9-7,6)	0,427 ^b	-5,4±13,9 -3,3 (-30,0-30,0) ^{xy}	-2,0±6,37 -1,6 (-21,3-11,3) ^x	-7,5±12,3 -6,6 (-30,8-30,1) ^y	0,035 ^a	0,802	
Sağlık algılaması	-0,6±2,25 -0,9 (-5,1-3,4)	-0,5±2,11 0,0 (-4,3-2,6)	-1,1±2,29 -1,3 (-4,3-3,4)	0,687 ^b	-0,6±2,17 -0,9 (-6,0-4,3)	0,1±2,53 0,0 (-6,0-6,8)	-0,5±1,98 -0,9 (-5,1-3,4)	0,515 ^b	0,659	
Enerji, yorgunluk	-0,4±1,23 -0,5 (-2,3-1,9)	-0,3±1,13 -0,3 (-2,0-1,9)	-0,6±1,48 -0,8 (-3,5-1,9)	0,677 ^b	-0,6±1,91 -0,5 (-4,0-4,2)	-0,2±1,37 0,0 (-3,8-1,6)	-0,8±1,92 -0,5 (-3,9-3,4)	0,324 ^a	0,885	
Fiziksel Sorunlara bağlı rol kısıtlaması	-0,8±4,81 0,0 (-12,0-6,0)	-0,7±3,34 0,0 (-9,0-6,0)	-1,5±4,74 0,0 (-12,0-9,0)	0,832 ^b	-1,8±5,28 0,0 (-12,0-12,0)	1,0±2,96 0,0 (-3,0-9,0)	-0,8±4,66 0,0 (-12,0-12,0)	0,078 ^a	0,266	
Fiziksel sağlık	-0,2±1,64 0,0 (-3,4-3,4) ^x	-3,6±2,67 -3,4 (-10,2-2,1) ^y	-3,9±2,26 -3,65 (-6,8-3,0) ^y	<0,001 ^b	-0,9±3,14 ^x -0,4 (-6,8-4,3)	-3,0±1,94 ^y -2,3 (-7,7-0,0)	-3,9±2,34 ^y -3,6 (-9,0-0,4)	0,001 ^b	0,659	
Ağrı	-0,5±1,64 -0,7 (-3,5-4,0)	-0,8±1,32 -0,4 (-3,5-1,5)	-1,3±2,18 -1,2 (-5,9-3,3)	0,404 ^b	-0,1±1,99 0,4 (-5,9-2,6)	-0,2±1,13 -0,1 (-2,4-1,8)	-0,2±2,24 0,0 (-6,6-3,7)	0,817 ^a	0,245	
Cinsel işlev	-0,1±2,14 0,0 (-5,3-4,7)	0,1±1,86 0,0 (-4,7-6,0)	-0,0±1,59 0,0 (-5,3-2,7)	0,999 ^a	0,7±2,03 0,0 (-2,0-7,3)	-0,9±2,49 0,0 (-7,33-2)	-0,2±2,33 0,0 (-5,3-5,3)	0,353 ^a	0,385	
Sosyal işlev	-0,4±2 -0,5 (-5,0-3,0)	-0,6±2,41 0,0 (-4,0-6,0)	-0,9±1,7 -1,0 (-4,0-3,0)	0,957 ^b	-0,8±2,2 -1,0 (-5,0-4,0)	-0,3±1,55 0,0 (-4,0-3,0)	-1,0±2 -1,0 (-5,0-3,0)	0,464 ^b	0,858	
Sağlık endişesi	-0,6±2,15 -0,6 (-6,6-2,2)	-0,4±1,35 0,0 (-3,3-2,2)	-1,0±2,41 -0,6 (-6,6-2,2)	0,874 ^a	-1,2±1,95 -0,6 (-4,4-1,1)	0,1±2,13 0,0 (-4,4-4,4)	-1,1±2,73 0,0 (-7,7-3,9)	0,165 ^b	0,580	
Bileşik Fiziksel Sağlık	-3,7±9,71 -5,6 (-18,0-21,4)	-6,6±6,9 -4,0 (-23,1-1,2)	-10,4±10,84 -10,2 (-32,5-17,5)	0,110 ^b	-5,3±13,68 -2,1 (-37,6-22,7)	-3,2±7,28 -2,3 (-23,0-8,3)	-8,4±12,96 -8,0 (-29,8-18,1)	0,363 ^b	0,346	

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile test edilmiştir. ^{xy}: Aynı satırdaki grup içi istatistiksel farkı ifade etmektedir. ^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p<0,05 koyu renkte gösterilmiştir. EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, MSQOL-54: Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54.

4.8. Müdahale Çalışmasına Dahil Olan Katılımcıların Depresyon Durumu Göstergeleri

Müdahale grubuna dahil olan katılımcıların Beck Depresyon Envanteri puanları birinci, altıncı ve on ikinci haftalar için çalışma grubunda sırasıyla $13,9 \pm 10,5$, $10,7 \pm 8,12$ ve $8,7 \pm 8,39$ iken, kontrol grubunda sırasıyla $11,0 \pm 7,32$, $8,4 \pm 6,89$ ve $8,2 \pm 7,32$ bulunmuştur (Tablo 4.32.). Beck Depresyon Envanteri puanında çalışma grubunda tüm haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken; kontrol grubunda haftalar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. (Tablo 4.32; çalışma ve kontrol grupları için sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,111$).

Beck Depresyon Envanteri sınıflamasında depresyon belirtisi olmayanlar ise birinci, altıncı ve on ikinci hafta için çalışma grubunun sırasıyla %44,4, %44,4 ve %55,5'ini, kontrol grubunda ise sırasıyla %40,0, %50,0 ve %60,0'ını oluşturmuştur. Orta düzey depresyon belirtisi gösterenlerin oranı birinci, altıncı ve on ikinci hafta için çalışma grubunda sırası ile %16,7, %27,8 ve %16,7 iken, kontrol grubunda sırası ile %30,0, %10,0 ve %15,0 bulunmuştur (Tablo 4.32). Depresyon belirtisi olmayan katılımcıların yüzdesi çalışma grubunda on ikinci haftada altıncı haftaya göre istatistiksel olarak yüksekken, kontrol grubunda çalışma süresince benzer bulunmuştur. Şiddetli düzey depresyon belirtisi gösterenler ise birinci haftada çalışma grubunun %11,0'ini oluşturmuş, altıncı hafta şiddetli depresyon belirtisi gösteren katılımcı gözlenmemiştir. Kontrol grubunda ise çalışma süresince şiddetli depresyon belirtisi gösteren katılımcı saptanmamıştır (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Müdahale çalışmasına dahil olan katılımcıların Beck Depresyon Envanteri puanlamaları.

	Çalışma Grubu (n=18)						Kontrol Grubu (n=20)						p ²	p ³
	1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta		1.Hafta		6.Hafta		12.Hafta			
	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$			
	Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca (Alt-Üst)		Ortanca(Alt-Üst)		Ortanca(Alt-Üst)		Ortanca(Alt-Üst)			
Beck depresyon envanteri toplam puanı	13,9±10,5 ^x		10,7±8,12 ^y		8,7±8,39 ^z		11,0±7,32		8,4±6,89		8,2±7,32		0,111 ^a	0,449
	11,5 (0,0-37,0)		10,5 (0,0-29,0)		5,5 (0,0-29,0)		12,0(0,0-22,0)		9,5(0,0-26,0)		7,0(0,0-24,0)			
Beck depresyon envanteri sınıflaması	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%		
Depresyon belirtisi yok	8	44,4	8	44,4	10	55,6	8	40,0	10	50,0	12	60,0		
Hafif düzey depresyon belirtisi	5	27,8	5	27,8	5	27,8	6	30,0	8	40,0	5	25,0		
Orta düzey depresyon belirtisi	3	16,7	5	27,8	3	16,7	6	30,0	2	10,0	3	15,0		
Şiddetli düzey depresyon belirtisi	2	11,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

p¹: Çalışma grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p²: Kontrol grubu içinde zamanla (1, 6, 12. haftalar arasında) oluşan değişimin önemi, p³: Kontrol ve çalışma gruplarında 12 hafta içinde oluşan değişimler arasındaki farkın önemi; Tekrarlı ölçümlerde MANOVA ile test edilmiştir. ^a: Friedmann Testi ile test edilmiştir. ^b: Tekrarlı varyans analizi ile test edilmiştir. p≤0,05 koyu renkte gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Multiple Skleroz'lu bireylerin yaşam kalitesi hem hastalığın yükü hem de sosyal nedenlerle ciddi oranda etkilenmektedir (120). Farmakolojik tedavinin oluşturduğu yan etkilerin (kaygı, bulanık görme, anoreksi, epileptik nöbetler ve benzeri) motivasyon kaybına yol açması bireyleri alternatif yöntemleri aramaya ve kendi sağlık bakımlarıyla daha fazla ilgilenmeye sevk etmiştir (121). Son dönemde hastalığın seyrini etkileyebileceği düşünülen değiştirilebilir yaşam faktörlerinden tıbbi beslenme tedavisi yaklaşımlarına ilginin arttığı görülmüştür (122). Günümüzde, MS için standart bir tıbbi beslenme tedavisi önerisi bulunmamakla birlikte, beslenmelerinde yapılacak bazı değişikliklerin yararlı olabileceği gösterilmiştir (121, 123). Hastalığa yönelik beslenme sorunlarının varlığı ve sıklığının saptanması, MS tedavisinde bazı besin öğelerinin ve bileşenlerinin potansiyel etkileri ile olası mekanizmaların anlaşılması ve tıbbi beslenme tedavisinin oluşturulması için yeterli çalışma örneklemine sahip randomize kontrollü çift kör klinik çalışmalara ve bu çalışmaların meta analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında, beslenme modellerinin ve yaşam tarzının intestinal mikrobiyotada yarattığı değişikliklerin bağırsak mikrobiyotasının sorumlu olduğu metabolik fonksiyonları, immün sistemi ve inflamasyon varlığını etkilediği; bu durumun MS gibi disbiyozisin görüldüğü inflamatuvar hastalıklarda bağırsak mikrobiyomu temelli düzenlemelerin tedavi sürecinde olumlu etkiler oluşturabileceği görüşü yaygınlaşmıştır (2, 8, 9).

Günümüzde probiyotiklerin, bağırsak-beyin eksenini etkileyebilecek bağırsak mikrobiyomunu değiştirme yetenekleri nedeniyle nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanımı araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir (124). Son dönemde MS'li bireylerde hastalığa faydası olduğu düşünülen ve bağırsak mikrobiyomunu destekleyen probiyotik ve sinbiyotik müdahalelerini içeren klinik çalışmalar bulunmasına karşın, bu çalışmalarda bağırsak mikrobiyomunu etkileyen en önemli faktör olan beslenme alışkanlıkları hakkında yeterli bilgi verilmediği gözlenmiştir (125-129).

Randomize, tek-kör, plasebo kontrollü klinik çalışma olarak planlanan bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak, beslenme durumları detaylı değerlendirilen MS'li bireylerde, sağlıklı beslenme önerileri ile takibe ek olarak

verilen sinbiyotik desteğin, MS'li bireylerin yaşam kaliteleri ve hastalığa dair bazı parametreleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.

5.1. Bireylerin Genel Tanımlayıcı Özelliklerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevelansı artan MS'in sıklıkla 20-40 yaş aralığında kadın bireylerde görüldüğü bildirilmiştir (17). Ülkemizde MS prevelansına yönelik büyük çaplı bir çalışma bulunmamasına karşın bölgesel olarak yürütülen çalışmalar mevcuttur. Kars ilinde yapılan MS görülme sıklığını araştıran bir çalışmada MS'li bireylerin ortalama yaşı $35,1 \pm 10,2$ yıl olarak bulunmuştur (130). Edirne ilinde MS prevelansını araştıran bir çalışmada MS'li bireylerin yaşlarının 21-60 yaş arasında değiştiği ve ortalamalarının $36,5 \pm 9,6$ yıl olduğu belirtilmiştir. Kadınlarda MS'in en sık (%89,1) 30-34 yaşları arasında görüldüğü gözlenmiştir (21). Karadeniz bölgesinde üç kırsal alanda yapılan bir diğer MS prevelans çalışmasında ise 26 ile 65 yaş aralığında, kadınlarda daha sık gözlemlendiği ve ortalama yaşın $39,1 \pm 9,2$ yıl olduğu belirtilmiştir (24). Akdemir ve ark. (22), 2017 yılında Karadeniz bölgesinde yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığının kadınlarda daha fazla olmakla birlikte, bireylerin yaş ortalamalarının $38,2 \pm 10,9$ olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları dünyada ve ülkemizde gözlenen sonuçları ile uyumlu olup, nitelikte olup, ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerin ve müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların yaş ortalamaları 20-40 yaş aralığında bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1., Tablo 4.12.).

Sosyoekonomik durum, bir bireyin diğer bireylere göre kaynaklara, fırsatlara, ayrıcalıklara erişimi de içeren sosyal konumunun bir ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalarda düşük sosyoekonomik durumun çeşitli sağlık sorunlarının gelişmesiyle ve artan sakatlık ve ölüm oranlarıyla ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Gelir düzeyi, çalışma durumu ve eğitim durumu sosyoekonomik durumun ölçülebilir parametreleri arasında yer almaktadır (131). Multiple Skleroz'lu bireylerin sosyoekonomik düzey ile ilişkili faktörlerde çelişkili sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (132). Eğitim durumu ve MS görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda eğitim düzeyi ve MS görülme sıklığı arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcut iken, aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (133-136). Çalışmalar

arasındaki tutarsızlığın, farklı ülkelerde ve farklı popülasyonlarda farklı tasarıma sahip çalışmalar olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada lise ve üzerinde eğitim alanların yüzdesi hem ilk görüşmesi tamamlanan hem de müdahale çalışmasına dahil edilen gruplarda diğer eğitim sınıflarına oranla daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1., Tablo 4.12.). Ülkemizde son dönem yapılan MS çalışmalarında, bu çalışmaya benzer şekilde bireylerin eğitim düzeylerinin ağırlıklı olarak lise ve üzeri olduğu tespit edilmiştir (83, 137). Bu durumun çalışmaya katılmanın gönüllülük esasına dayanması ve eğitim düzeyi yüksek olan bireylerin bilimsel araştırmalara katkıda bulunulmasının gerekliliğine daha çok inanmalarının yanında, çalışma protokolüne uyum sağlayabilecek bireylerin en az okuma yazma bilme şartını karşılayabilmesinin kriterler arasında olmasından da kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışma ve kontrol gruplarında katılımcıların eğitim düzeyleri açısından fark gözlenmemesi, çalışma sonuçlarının karıştırıcı faktör olabilen eğitim düzeyinden etkilenmemesini sağlamıştır.

Multiple Skleroz’lu bireylerde yaşanan semptom ve sınırlılıkların çeşitliliği ve genelde genç yaşta görülme sıklığının yüksek olması göz önüne alındığında, istihdamla ilgili zorluklar önemli bir konu olarak değerlendirilmiştir (138, 139). Yapılan çalışmalarda MS’li bireylerin çalışma durumlarının %51-52 oranında olduğu ve çalışmama durumunun yaşam kalitesi ile negatif ilişki gösterdiği belirtilmiştir (139, 140). Ayrıca genç yaş, yüksek eğitim düzeyi, engellilik düzeyi ve MS tipinin çalışma durumu ile ilişkili olduğu RRMS’li bireylerin PMS’li bireylere göre daha fazla çalışma hayatında yer aldığı gözlenmiştir (140, 141). Gerhard ve ark. (142), 2020 yılında MS’li bireylerin nörolojik, fiziksel ve sosyodemografik özelliklerinin çalışma durumu ile ilişkisini değerlendirdikleri meta-analiz çalışmalarında genç yaş, yüksek eğitim düzeyi ve cinsiyetin (erkek olmak) çalışma durumu ile pozitif ilişki gösterdiğini ancak özellikle cinsiyetle ilgili yapılan çalışmalarda kadın bireylerin ev hanımı olmalarının çalışıyor gösterilmesi dahilinde erkek ve kadın arasında böyle bir ayrımın kalmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerin %30,4’ü çalışırken, müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların yer aldığı gruplarda çalışma sıklığı %60,0 ve %61,1 olarak bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1., Tablo 4.12.). Ev hanımları bu çalışmada “çalışmıyor” kategorisi ile değerlendirilmiştir. Gerhard ve ark. (142)’nin ev hanımlarına yönelik vurgusu

dikkate alındığında, çalışan birey sayısının daha yüksek olduğu sonucuna varılabilir. Bu durumun bu çalışmada değerlendirilen bireylerin lise ve üniversite mezunu bireylerin fazla olması ve çalışma kriterlerinde engellilik puanları yüksek olan bireylerin çalışma dışı bırakılması ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca müdahale çalışmasında çalışma ve kontrol gruplarında katılımcıların çalışma durumları arasında fark gözlenmemesi, çalışma sonuçlarının katılımcıların meslek durumlarından etkilenmemesini sağlamıştır.

Sigara kullanan bireylerde MS riskinin arttığı ve hastalık aktivitesinin daha yüksek, beyin atrofisinin daha hızlı ve engellilik oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (143). Bunun yanında sigara kullanımı ile MS gelişimi ve engellilik oranlarının dünyada bölgelere göre farklılık gösterdiği belirtilmiştir (144). Ülkemizde kadın MS'li bireyler üzerine yapılan bir çalışmada katılımcıların %44.4'ünün sigara kullandığı saptanmıştır (145). Özakbaş ve ark. (146), RRMS'li bireylerde bilişsel fonksiyondaki hasar ve risk faktörlerini inceledikleri çok merkezli çalışmalarında, 487 bireyden %53,7'sinin sigara kullandığını bulmuşlardır. Bu çalışmada çalışmanın her iki örnekleminde de sigara kullanım sıklığı %30'un altında bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1., Tablo 4.12.). Bu oran, ülkemizde yapılan çalışmalardan daha düşüktür. Sigara kullanımının MS üzerindeki etkileri düşünüldüğünde, konu ile ilgili bireylere detaylı eğitim verilmesinin ve sigarayı bırakmayla ilgili profesyonel destek birimlerine yönlendirmenin yaşam kalitesi ve hastalık seyri üzerinde olumlu etki yaratacağı düşünülmektedir. Müdahale çalışmasında, çalışma ve kontrol gruplarında sigara kullanımının benzer olması, çalışma sonuçlarının katılımcıların sigara kullanma durumundan etkilenmemesini sağlamıştır.

Alkol tüketimi ve MS riski arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Zhu ve ark. (147), alkol tüketimi ve MS riski arasındaki ilişkiyi araştıran gözlemsel çalışmaları inceledikleri meta-analiz çalışmalarında, alkol tüketimi ile MS görülme riski arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varmışlar ancak bu ilişkinin ileri çalışmalarla araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Kadın MS'li bireylerde alkol ve kafein tüketimi ile MS riski arasındaki ilişkiyi, iki büyük kohort çalışma üzerinden değerlendiren bir başka çalışmada ise benzer sonuçlara rastlanmış, alkol ve MS riski arasında bir ilişki

olmadığı saptanmıştır (148). Alkolün çeşitli immün yanıtları baskılayabilme özelliğinden dolayı MS gelişimi üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir ancak bu etkinin alkol türü, alkol tüketim süresi, cinsiyet ve yaşa göre farklı büyüklükte olabileceği belirtilmiştir (149). Fahim ve ark. (149), alkol tüketiminin MS'li bireylerdeki immün sistem üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, akut veya ılımlı alkol tüketiminin bağışıklık sistemini ve bağışık sisteminin patojenlere karşı oluşturduğu yanıtı baskılayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Wang ve ark. (150) ise çalışmalarında alkol tüketiminin MS'li bireylerde duygu durum bozuklukları ve engellilik ile ilişkilendirildiğini; düşük/orta düzey alkol tüketiminin olumlu etkilerinin olabileceği düşünülse de yüksek miktarda alkol tüketiminin immün sistemi baskılayabileceğini ve enfeksiyon riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışma MS'li bireylerde alkol tüketiminin duygu durum bozuklukları ve depresyon ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (151). Bu çalışmada ilk görüşmesi tamamlanan bireylerin %13'ünün, müdahale çalışmasında ise çalışma grubunun %22,2'sinin alkol tüketimi mevcutken, kontrol grubunda alkol tüketilmediği gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4.1., Tablo 4.12.). Diğer taraftan çalışma grubundaki günlük ortalama alkol tüketimi $11,0 \pm 12,46$ ml bira (ortalama %5 alkol oranına sahip) tükettiği gözlenmiştir. Bu miktarın, yüksek alkol tüketim düzeyi ve alkolizm ile bağlantılı olmadığı düşünülmüştür. Literatürde yer alan çalışmalarda alkol tüketimi ve MS semptomları arasındaki ilişkiye yönelik çelişkili sonuçların, çalışma örnekleme ve tasarımından kaynaklanan farklılıklar yanında, tüketilen alkol türü, miktarı ve süresi ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma grubundaki ortalama günlük alkol tüketim miktarı göz önüne alındığında, kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan farkın çalışma sonuçlarını etkileyebilecek düzeyde olmayacağı düşünülmektedir.

5.2. Bireylerin Genel Sağlık Durumlarına Yönelik Bulgularının Değerlendirilmesi

Günümüzde MS tanısı için tek bir patognomonik klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığından, tanı kriteri olarak ilk kez 2001 yılında oluşturulan ve 2017 yılında Uluslararası MS Panelinde güncellenen Mc Donald Kriterleri

kullanılmaktadır (36, 37, 152). Tanı kriterlerinin güncellenmesinin, MS prevelansının gerçek durumunun yansıtılmasında ve erken tanı alma konusunda olumlu etkiler sağladığı ileri sürülmüştür (153). Jia ve ark. (153), Çin’de MS tanı ve tedavisi üzerine yapılan çalışmaları inceledikleri derlemelerinde, ülkelerinde MS semptomlarının ilk kez görüldüğü yaşı ortalama 31 yaş olmasına karşın tanı alma yaşının ortalama 36 yaş olduğunu kaydetmiş, arada oluşan 5 yıllık farkın bireylerin konu hakkındaki bilgisizliği nedeniyle hastaneye geç başvurmaları veya hastalığın yanlış tanılanmasından ötürü olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle, güncel kriterlerin yanına MRG bulgularının kullanılması ile tanı almada gecikmelerin önüne geçilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada MS ile karıştırılan en yaygın durumların migren, fibromiyalji, anormal MRG ile spesifik olmayan semptomlar, fonksiyonel nörolojik bozukluk ve nöromiyelitis optika olduğu bildirilmiştir (154). Bir başka çalışmada ise tipik demiyelinizan sendromların ve MRG lezyon özelliklerinin daha detaylı tanımlamalarla güçlendirilmesinin ve 2017 Mc Donald Kriterleri ile birlikte kullanımının, yanlış tanı alma konusunda gelişme sağlayabileceği belirtilmiştir (155). Ülkemizde yapılan bölgesel prevelans çalışmalarında, MS tanı alma yaşının kadınlarda $29,33 \pm 7,5$ yıl (22), cinsiyet ayırmaksızın elde edilen verilerin ise ortalama $29,2 \pm 8,5$ yıl (21) ve $30,5 \pm 6,8$ yıl (24) olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ilk görüşmesi tamamlanmış bireyler ile müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların tanı alma yaş ortalaması literatür ile benzerlik göstermektedir. Bireylerin tanı alma ve tedaviye başlama süreleri arasında ise ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerde yaklaşık bir yıl fark varken, müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcılarda böyle bir fark gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 4.2., Tablo 4.13.). Bu durumun çalışmanın yürütüldüğü hastanenin nöroloji alanında dal hastanesi olarak ayrıntılı tetkik ve izlem yapan bir eğitim araştırma merkezi olmasından kaynaklandığı, bireylerin genel nöroloji poliklinikleri dışında MS, Parkinson gibi özel branş polikliniklerinde takip edilmesinin katkısı olduğu düşünülmektedir.

Multiple Skleroz’un gelişiminde hem genetik varyasyonların hem de çevresel faktörlerin sinerjik olarak rol oynadığı bildirilmiştir (156). Ailede birinci, ikinci, üçüncü derece veya diğer akrabalarında en az bir kişide MS olması olarak tanımlanan ailesel MS’te bireylerin tanı alma süresinin, ailesinde MS olmayanlara

göre kısa olduğu gösterilmiştir (157). Ailesel MS'in küresel prevalansını araştıran bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında ailesel MS görülme sıklığı %11,8 olarak saptanmıştır. Ayrıca ailesel MS'in daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve çocuk MS'li bireylerde daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir (156). Tahran'da 1999-2018 yılları arasında sisteme kayıtlı 21500 MS'li birey taranmış ve ailesel MS sıklığı %13,4 bulunmuş; ailesel MS'in kadınlarda ve pediatrik popülasyonda daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir (158). Suudi Arabistan'da 2015-2018 yılları arasında 2516 MS'li bireyde ailesel MS görülme sıklığı %12,8 olarak bulunmuş ve kadın kardeşlerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (159). Küresel olarak ailesel MS görülme sıklığını araştıran bir diğer sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında 1954-2016 yılları arasında 184 çalışmadan kriterlere uyan 17 çalışma incelenmiş ve 14619 MS'li bireyde ailesel MS görülme sıklığı %12,6 olarak bulunmuştur (160). Ailesel MS'in sadece genetik faktörlere bağlı değil aynı zamanda benzer çevrede yetiştirme ve benzer çevresel risklere maruz kalma ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (161). Bu çalışmada ailede MS görülme sıklığı, gerek ilk görüşmesi tamamlanan gerekse müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcılarda literatürde belirtilen oranlara göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya, verilerin homojenliği açısından sadece kadın bireyler dahil edilmiştir (Bkz. Tablo 4.2., Tablo 4.13.). Literatür taramalarında verilen oranlar kadın ve erkek ayırmaksızın verilen oranlar olup, tüm çalışmalarda MS görülme sıklığının kadın bireylerde daha yüksek gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada, ailesel MS ile ilgili bulunan yüksek değerin sadece kadın bireylerin çalışmada değerlendirilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Komorbiditynin MS'li bireylerde tanısal gecikmeler, atak gelişimi ve engelliliğin ilerleme hızı dahil olmak üzere MS tanısını ve prognozunu etkilediği; en sık görülen komorbiditelerin depresyon (%23,7), anksiyete (%21,9), hipertansiyon (%18,6), hiperlipidemi (%10,9) ve kronik akciğer hastalığı (%10,0) olduğu bildirilmiştir (162). Engellilik durumu ve MS türüne göre komorbiditeleri araştıran bir çalışmada RRMS ve klinik izole sendrom için yüksek EDSS puanlarında epilepsi görülme riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (163). Avustralya'da büyük bir kohorta sahip çalışmada ileri yaş, obezite ve engellilik düzeyinin artması komorbidite ile pozitif ilişki göstermiş ve hekim tarafından tanılanmış komorbiditelerin başında depresyon, alleji, hipertansiyon, anksiyete ve hiperlipidemisinin geldiği belirtilmiştir

(164). Bu çalışmada ilk görüşmesi tamamlanan bireylerin %32,6'sında; müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların ise %65,8'inde MS'e eşlik eden hastalığı olduğu gözlenmiştir. Bu hastalıklardan ICD-10 sınıflamasına göre endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları içinde yer alan tiroid hastalığı gerek ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerde gerekse müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcılarda en sık gözlenen hastalık olarak kaydedilmiştir (Bkz. Tablo 4.2., Tablo 4.13.). Multiple Skleroz tedavisi dışında, ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerde en sık kullanılan ilaç grubu ATC sınıflamasına göre analjezikler, antipsikotikler ve antikonvülsanları içeren sinir sistemi ilaçları iken, müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcılarda tiroid rahatsızlığında kullanılan ilaçları içeren sistemik hormonal preparatlar (seks hormonları ve insülin hariç)'dir (Bkz. Tablo 4.2., Tablo 4.14.). Müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların komorbidite oranlarının ilk görüşmesi tamamlanan bireylere oranla daha yüksek olması, bu bireylerin yaşam kalitelerini arttırmak için beslenme ve besin desteği gibi alternatif yöntemlerden fayda sağlama düşüncesinde olabileceklerine bağlanmıştır. Çalışmaya devamlılığının sağlanmasında da bu durumun etken olabileceği düşünülmektedir. Müdahale grubuna dahil edilen katılımcılarda görülen komorbiditeler açısından çalışma ve kontrol grubunun benzer olmasının, müdahalenin komorbidite varlığından etkilenmemesini sağladığı düşünülmektedir.

Ataklarla seyreden MS'li bireylerde hastalığı modifiye edici ilaçlarla tedavinin amacı atakların nüksetme oranlarının ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatarak engellilik durumunun mümkün olduğunca engellenmesi temeline dayanmaktadır. Şu anda mevcut olarak günümüzde alemtuzumab, fingolimod, glatiramer asetat, interferon β preparatları, natalizumab, ocrelizumab ve teriflunomid bağışıklık sistemini seçici olarak baskılayan hastalığı modifiye ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Avustralya'da 1999-2019 yılları arasında hastalığı modifiye edici bu ilaçların RRMS'li bireylerde kullanımının 27 kat arttığı belirtilmiştir (165). Ülkemizde de son dönem RRMS'li bireylerde hastalığı modifiye edici ilaçların yoğun olarak kullanıldığı gözlenmiştir (83). Benzer şekilde bu çalışmada da hastalığı modifiye edici tedavilerin ilk görüşmesi tamamlanan bireylerde ve müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarında %80'in üzerinde kullanıldığı tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 4.2., Tablo 4.14.). Çalışmaya yeni tanı MS'li bireylerin

alınmaması, atak süresine kısıtlama getirilmesi, atak geçirildiği ya da tedavisi değiştiği takdirde çalışma dışı bırakılması gibi kriterlerinin bulunması, tedavileri düzenlenmiş ve kontrollerini aksatmadan devam eden hastalıklarının durağan dönemde olduğu bireyler ile çalışmanın yürütülmesi ile sonuçlanmıştır. Bu durum çalışmaya katılan bireylerin hastalığı modifiye edici ilaçların kullanım yüzdesinin yüksek olmasının bir açıklaması olarak değerlendirilmiştir.

Son yıllarda MS'te besin destekleri ile hastalık semptomlarının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi düşüncesi ilgi çekici hale gelmiştir (166). Bu besin destekleri arasında; n-3 ve n-6 yağ asitleri, koenzim Q10, L-karnitin, asetil-L-karnitin, D vitamini, A vitamini, B vitaminleri, C vitamini, E vitamini, K vitamini, kurkumin, ginko biloba, yeşil çay, resveratrol, limon otu, lipoik asit ve melatonin yer almaktadır (166, 167). Multiple Skleroz'lu bireylerde kullanımının yarar sağlayabileceği düşünülen besin desteklerini inceleyen bir derlemede, rutin desteğinin faydalı olduğuyula ilgili yeterli kanıta sahip tek besin desteğinin D vitamini olduğu ileri sürülmüştür (167). Buna ek olarak düşük serum D vitamini düzeylerinin MS prognozunu olumsuz etkileyebileceği, bu nedenle de yetersizlik durumunda besin desteği olarak alınması gerektiği bildirilmiştir (168). Multiple Skleroz'lu bireylerin beslenme durumunu sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada, besin desteği kullanımının kontrol grubu ile istatistiksel olarak farklı olmadığı ve en çok kullanılan besin desteğinin D vitamini olduğunu belirtilmiştir (169). Ataklarla seyreden MS'li bireyler ile yapılan çalışmalarda da bu çalışmaya benzer şekilde (Bkz. Tablo 4.2., Tablo 4.14.) besin desteği olarak en sık D vitamini desteğinin kullanıldığı saptanmıştır (83, 170, 171). Bunun yanında, çalışma kriterlerinde doktor tarafından değerlendirilen D vitamini yetersizliği olan bireylerin alınmaması, çalışmada ek destek kullanımının yüksek olmasının açıklaması olarak kabul edilmiştir.

5.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları, Beslenme ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Optimal sağlık için besin kalitesinin yanı sıra öğün sıklığının ve zamanının da önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. Batı kültüründe günlük besin tüketiminin kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği olarak üç öğüne bölünmesi gerektiği yaygın

bir fikir olmakla beraber, beslenme uzmanları tarafından bireyin gereksinmesine bağlı olarak bu öğünlere ara öğün eklenebileceği ifade edilmektedir (172). Sabah, öğle ve akşam yemeklerinin atlanması çeşitli sağlık problemlerine yol açabileceği görüşü yaygınlaşmıştır (173). Multiple Skleroz’lu bireylerin de öğün sıklığını azalttıkları, bu nedenle öğünlerde tüketilen besin miktarını arttırdıkları ve sabah kahvaltısı öğününü atlادıkları belirtilmiştir (174). Sık aralıklarla, küçük miktarlarda besin öğeleri açısından yoğun, kolay hazırlanan, kolay çiğnenen öğünler ve atıştırma malikarın, MS’li bireylerde beslenme durumunun iyileşmesini destekleyebileceği; istemsiz ağırlık kaybı, yetersiz beslenme ve kaşeksiden muzdarip bireylerde MS semptomları üzerinde etkili olabileceği; öğün sıklığının ve bileşiminin yetersiz olmasının ise bu hasta grubunda obezitenin yaygınlaşmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (175). Ataklarla seyreden MS’li bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, ana ve ara öğün tüketimlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış; hasta grubunun %46,7’sinin iki, %53,3’ünün üç ana öğün tükettiği; %64,3’ünün bir, %28,6’sının 2 ve %7,1’inin 3 ara öğün tükettiği saptanmıştır (176). Multiple Skleroz’lu bireylerde Akdeniz Diyeti’nin bazı biyokimyasal bulgular ve yaşam kalitesine etkisini inceleyen bir çalışmada, Akdeniz Diyeti eğitimi alan bireylerde ana öğün ve ara öğün sayısı ortalamaları $2,2 \pm 0,44$ ve $2,0 \pm 0,00$ iken; Akdeniz Diyeti eğitimi almayan bireylerde bu ortalamalar sırasıyla; $2,4 \pm 0,51$ ve $1,9 \pm 0,22$ olarak saptanmıştır. Ayrıca bireylerin çoğunluğunun öğle öğününü atlادığı belirtilmiştir (137). Başka bir çalışmada ise 330 MS’li birey değerlendirilmiş (%86,1’sı RRMS, %76,7’sı kadın) ve katılımcıların çoğunun günde üç ya da dört öğün yemek yediği kaydedilmiş ve yemek yeme saatlerinin genelde düzensiz olduğuna değinilmiştir (171). Bu çalışmada, ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerin ana öğün ortalamaları $2,4 \pm 0,54$ iken, müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla $2,5 \pm 0,51$ ve $2,4 \pm 0,49$ ’dur. En çok atlanan öğün öğle yemeği, en sık ileri sürülen öğün atlama nedeni ise alışkanlığın olmamasıdır (Bkz. Tablo 4.3., Tablo 4.15.). Yukarıda belirtilen çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, bireylerin öğün sıklıkları yetersiz bulunmuş olup; bu durum bireyler için iştah kontrolünde, aşırı ağırlık kazanımı ve bununla beraber gelebilecek sağlık sorunları ile ilgili risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Pek çok bireyin sabah kahvaltısını geç yaptığı için öğle yemeği

öğününü atladığı düşünülmektedir. Bunun yanında bireylerin öğün sıklığı sorgulanırken saat aralıklarının sorgulanmaması çalışmanın bu konu ile ilgili sınırlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Günümüzde beslenme, pek çok hastalıkla ilişkilendirilmesine karşın MS dahil olmak üzere pek çok nörolojik hastalıkta davranış değişikliği teknikleri ile özelleştirilmiş uygun beslenme programlarını içeren tedavi protokollerinde eksiklik olduğu belirtilmiştir (177). Beslenme modellerinin, MS semptom şiddetini azaltmak ve/veya engelliliğin ilerlemesini yavaşlatmak için potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu ileri sürülse de, MS'li bireyler için özelleşmiş bir tıbbi beslenme tedavisini destekleyecek yeterli kanıt yoktur ve bireylerin ulusal sağlıklı beslenme programlarını takip etmeleri önerilmektedir. Bunun yanında MS'li bireylerin yaklaşık %40'ının hastalıklarını yönetebilmek için beslenmelerinde değişiklik yapma eğiliminde olduğu, bu nedenle diyetisyen ve nöroloji uzmanlarının konu ile ilgili yeterli donanıma sahip ve multidisipliner çalışmaya açık olmaları gerektiği belirtilmiştir (178-180). Avustralya'daki bir çalışmada, yeni tanı almış MS'li bireyler nöroloji uzmanlarının MS'te beslenme tedavisi konusunda yetersiz bilgiye sahip olduklarını veya hiç bilgi sahibi olmadıklarını belirttikleri kaydedilmiştir. (181). Kanada'da, alanında uzmanlaşmış klinik diyetisyenlerin MS için multidisipliner bakım ekibine dahil edildiği belirtilmiş ve bu durumun bireylerin bilinçlenmesinin yanı sıra hastalık ve beslenme konularında yapılacak araştırmalarda uzun vadeli etkilerin gözlenmesine de ışık tutabileceği ileri sürülmüştür (182). MS'li bireylerin sağlıklı kontrollerle beslenme durumunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, bireylerin alanında uzman klinik diyetisyenlere yönlendirilmesinin bu hasta grubunda bireysel beslenme ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve karşılanmasını sağlamak açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır (169).

Nörolojik hastalıklarda verilen beslenme eğitimlerini inceleyen bir derlemede, MS'li bireylere biri telefonla, üçü yüz yüze grup çalışması ile beslenme eğitimi programı verilen dört çalışma üzerine yoğunlaşmıştır. Programlarda yer alan konuların; sağlıklı beslenme, gıda etiketlerinin okunması ve yorumlanması, dışarıda yemek/hazır yiyecekler, yemek planlaması, alışveriş önerileri ve evde yemek pişirme teknikleri olarak saptanmışken, sadece bir tanesinde MS için popüler beslenme modelleri ve hastalıkla ilgili klinik deneylerin sonuçları hakkında bilgi verildiği

belirtilmiştir (177). Preobez ve obez MS'li bireylerin beslenme eğitimi alma durumlarının incelendiği bir başka çalışmada, kontrol grubuyla bir fark gözetmeksizin hastalık sonrası %10 kadarının ağırlık kaybı programına yönelik beslenmelerinde değişiklik yaptıkları saptanmıştır (183). Fitzgerald ve ark. (184) MS'li bireylerin %45'inin MS tanısı aldıktan sonra beslenmelerinde değişiklik yaptıklarını ve bu durumun ABD'deki yaşla eş popülasyonla benzer bulunduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada MS'li bireylerin hasta olmayan bireylere göre beslenmelerinde daha az şekerli yiyecek, ilave şeker ve süt ürünlerine yer verirken; daha fazla kırmızı ve işlenmiş et tükettiklerini ve Akdeniz Diyeti'ni uygulayanların diyet kalitesi puanının MS'te kullanılan diğer beslenme modellerine göre oranla daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerin sadece %17,4'ünün, müdahale grubuna dahil edilen katılımcıların ise %23,7'sinin diyetisyenden eğitim aldığı ancak bu eğitimlerin sadece ağırlık kontrolüne yönelik olduğu saptanmıştır. Hastalık tanısı aldıktan sonra ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerden sadece bir tanesi sağlık profesyonelinden eğitim almaksızın Akdeniz Diyeti'ne uygun beslendiğini beyan etmiş (Bkz. Tablo 4.3.), müdahale grubuna dahil edilen katılımcılarda ise MS'e yönelik tıbbi beslenme tedavisi uygulanmadığı kaydedilmiştir. Hastalık tanısı sonrası ilk görüşmesi tamamlanan bireylere göre, müdahale grubuna dahil edilen katılımcıların besin tercihlerinde daha fazla değişiklik yaptığı gözlenmiştir. Çalışmada en sık yapılan besin tercihi değişikliği ilk görüşmesi tamamlanan bireyler ve müdahale grubuna dahil edilen çalışma grubu için tuz ve şeker tüketiminin tüketiminin azaltılması, kontrol grubu için karbonhidrat ve yağ tüketiminin azaltılması olarak kaydedilmiştir. (Bkz. Tablo 4.3., Tablo 4.16.). Çalışmanın her iki örnekleminde de besin tercihlerinde yapılan değişikliklerin, atak tedavisinde kullanılan metilprednizolon tedavisinin yan etkilerinden korunmak amaçlı uygulandığı düşünülmektedir. Müdahale grubuna dahil edilen katılımcıların hastalık tanısı aldıktan sonra besin tercihlerinde daha fazla değişiklik yapmaları, ilk görüşmesi tamamlanan bireylere göre bu konuda daha hassas olduklarının göstergesi olarak yorumlanmıştır.

Multiple Skleroz'lu bireylerin beslenme alışkanlıkları ve beslenme durumunu, bireysel özellikler, psikososyal ve sağlık durumu gibi genel faktörlerin yanında yorgunluk, ağrı, yutma güçlüğü gibi hastalığa özgü faktörlerin de

etkileyebileceği; besinlerin temini, hazırlama ve tüketimi konusunda zorluklar yaratabileceği belirtilmiştir (169). Multiple Skleroz görülme sıklığının, Batı tipi beslenme modeli ile beslenen, yüksek yağ ve karbonhidrat içerikli, işlenmiş besinlerin fazla tüketildiği ülkelerde yüksek olduğu bilinmesine karşın, MS ve beslenme ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda fikir birliği sağlanamamıştır (171, 185). Mevcut çalışmalardan sağlanan sonuçların yetersizliği ve tıbbi beslenme tedavisi müdahalelerinin hastalık üzerindeki potansiyel etkileri göz önüne alındığında, bireylerin diyetle besin ögesi alımı ve beslenme davranışlarının daha iyi anlaşılmasının kritik bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir (169). Ancak MS'li bireylerin diyet örüntülerinin araştırıldığı büyük örneklemli çalışmalar sınırlıdır. Buna ek olarak MS'li bireyler ve sağlıklı bireylerin diyetle besin ögesi alımında önemli farklılıklar olup olmadığı konusunun belirsizliğini koruduğu bildirilmiştir (171).

Multiple Skleroz'lu bireylerde diyetle alınan makro ve mikro besin öğelerinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve mevcut çalışmalarda günlük önerilen alım düzeyi (DRI) ile kıyaslandığında, farklı besin öğelerinin alımlarında yetersizlik ya da fazlalık olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda genelde kontrol grubu olmaksızın sadece bireylerin DRI miktarları ile kıyaslaması olduğu gözlenmiştir (186, 187). Saka ve ark. (186), MS'li bireylerde beslenme ve antropomerik ölçümleri değerlendirdikleri çalışmalarında bireylerin günlük ortalama diyetle enerji alımlarının kadınlarda $1968 \pm 647,24$ kkal; toplam enerjinin karbonhidrat, protein ve yağlardan gelen yüzdesinin sırasıyla %45,1, %14,6 ve %40,3 olduğunu saptamışlardır. Mikro besin öğelerinden ise bireylerin diyetle %32,4'ünün B₁₂ vitaminini, %13,5'inin E ve C vitaminini, %8,1'inin A vitaminini, %51,4'ünün demiri, %29,7'sinin kalsiyumu, %24,3'ünün magnezyumu ve %10,8'inin çinkoyu DRI ile karşılaştırıldığında yetersiz aldıklarını belirtmişlerdir (186). Multiple Skleroz'lu bireylerle gerçekleştirilen küçük örneklemli bir çalışmada, katılımcıların ortalama enerji harcaması 1790 kkal/gün olarak bulunmuş, enerjinin karbonhidrat ve yağdan gelen yüzdesinin kabul edilebilir makro besin ögesi dağılım aralığında iken, yağdan gelen yüzdesinin kabul edilebilir makro besin ögesi dağılım aralığının üzerinde olduğu belirtilmiştir. Tüm mikro besin öğelerinin ise medyan alımının yeterli alım (AI) düzeyinin üzerinde olduğu saptanmıştır (188). Bir başka çalışmada

MS'li bireylerin diyetle günlük ortalama enerji alımları $1965,56 \pm 320,98$ kkal/gün, enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen yüzdeleri sırasıyla %56,10; %12,20 ve %31,70 saptanmıştır. Ortalama posa alımının DRI'nın altında olduğuna dikkat çekilmiştir. Buna ek olarak günlük diyetle alınan folat, kalsiyum ve magnezyum miktarlarının da DRI'ya göre düşük olduğu gözlenmiş; özellikle mikro besin ögelerinde mevcut olan yetersizliklerin kronik yorgunluk sendromu ile ilişkilendirilebileceği ileri sürülmüştür. Kalsiyum alımındaki yetersizliğin ise doymuş yağ içeriği yüksek süt ve ürünlerinin daha az tüketilmesinden ya da tüketilmemesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (189).

Multiple Skleroz'lu bireyler ile sağlıklı bireylerin diyetle besin ögesi alımlarının DRI ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, MS'li bireyler ile sağlıklı kontroller arasında diyetle besin ögesi alımında çok az farklılık ortaya çıktığı; özellikle enerji ve makro besin ögesi alımlarının benzer olduğuna dikkat çekilmiştir (169). Kuzey Amerika Multiple Skleroz Araştırma Komitesi ile ABD Ulusal Beslenme ve Sağlık İncelemesi katılımcılarının kıyaslandığı bir başka çalışmada ise, özellikle kalsiyum alımının MS grubunda daha az olduğu gösterilmiş, MS'li bireylerde sık görülen D vitamini eksikliği ile beraber düşünüldüğünde bu durumun kırık ve osteoporoz risk oluşturabileceği ve bu konuda tedbir alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (184). Hastalık seyri stabil MS'li birey ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda enerji, protein, posa, kolesterol, kalsiyum, demir, magnezyum, fosfor, potasyum, sodyum, çinko, bakır ve B₁₂ hariç incelenen diğer B grubu vitaminleri alımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük gözlenmiştir (185).

Yukarıda özetlenen çalışma sonuçlarından da anlaşılacağı üzere MS'li bireylerin diyet örüntüsünü geniş popülasyonda araştıran bir çalışma henüz mevcut değildir. Literatürdeki çalışma sonuçları örneklem büyüklüklerine, karşılaştırılan referans değerlere ve farklı beslenme kültürlerine göre değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde son dönemde yapılan bir çalışmada, MS'li bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında diyetle enerji, makro besin ögesi ve posa miktarlarını karşılama oranı sağlıklı katılımcılara göre daha yüksek olsa da, gruplar arasında sadece n-3 çoklu doymamış yağ asidi alımında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Ayrıca MS grubunda diyetle alınan posa miktarının önerilen miktarı karşılamamasına

rağmen sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (170). Bu çalışmada TÜBER 2022 referans verilerine göre ilk görüşmesi tamamlanan bireylerin diyetle makro besin ögesi alımlarında yetersizlik gözlenmezken, posa alımı ve mikro besin öğelerinden B₆ vitamini, potasyum, kalsiyum ve demir alımlarında yetersizlik olduğu gözlenmiştir (Bkz. Tablo.4.5.). Müdahale grubuna dahil edilen katılımcılardan çalışma grubunda diyetle posa, B₆ vitamini, potasyum ve demir; kontrol grubunda ise posa, B₆ vitamini, potasyum, kalsiyum ve demir alımı çalışma başında yetersiz bulunmuş, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında posa ve B₆ vitamini alımındaki yetersizliğin giderildiği gözlenmiştir. Müdahale çalışmasında çalışma başına göre çalışma grubunda tıbbi beslenme tedavisi verildikten sonra enerjinin proteinden gelen yüzdesi artarken, yağdan gelen yüzdesinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Diyetle yağ alımında da önemli bir azalma gözlenmiş bu durum diyetle alınan doymuş yağ, tekli ve çoklu doymamış yağlardan n-6 yağ asitlerinin alımı için de benzer bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.20). Bu çalışma sonuçları yukarıda bahsi geçen pek çok çalışma ile benzerlik göstermektedir. Multiple Skleroz ve tıbbi beslenme tedavisi ilişkisine karşı bireylerin yoğun ilgi gösterdiği ancak sağlık profesyonellerinden yeterince bilgi alamadığı dikkate alındığında, kendi başlarına uygulamaya çalıştıkları beslenme modellerinin ileride makro ve mikro besin öğelerinde yetersizliklerin oluşması için zemin hazırladığı düşünülmektedir. Buna ek olarak makro ve mikro besin öğelerinin alımındaki yetersizliğin kronikleşmesi bağışıklık ve sinir sistemi başta olmak üzere pek çok sistemi etkileyebileceği ve bu durumun mevcut hastalığın ilerlemesine katkı sağlamasının yanı sıra komorbiditeleri de tetikleyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle alanında uzman klinik diyetisyenlerin bu konuda branşlaşıp, hasta takibi ve değerlendirmeleri yaparak multidisipliner ekip içinde yer almasının bu hasta grubunda beslenme ve besin ögesi yetersizliklerinin önüne geçilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Literatürde bol miktarda meyve ve sebze, tahıl, kuru baklagiller, sert kabuklu meyveler ile yüksek miktarda posa, orta miktarda balık ve tavuk (2-4 kez/hafta), düşük düzeyde kırmızı et (1-2 kez/ay), öğünlerde az miktarda kırmızı şarap (kadınlar için 1 kadeh, erkekler için 2 kadeh/gün) içeren, zeytinyağından zengin, doymuş yağlardan fakir bir beslenme şekli olarak özetlenebilecek Akdeniz Diyeti'nin MS semptomları üzerinde etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (62,

73, 75, 110). Anti-inflamatuar etkilerinin yanında bağırsak mikrobiyomunda faydalı bakterilere besin kaynağı oluşturarak bağırsak aksında immün düzenleyici olarak da etkisinin olabileceği belirtilmiştir (190). Ülkemizde MS'li bireylerde Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği'nin bazı biyokimyasal bulgular ve yaşam kalitesine etkisini inceleyen bir çalışmada, çalışma başında çalışma ve kontrol grubunun Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanları sırasıyla $5,6 \pm 1,75$ ve $6,4 \pm 1,91$ olarak saptanmıştır. Çalışma grubunda Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanı 4. ve 8. haftalarda başlangıca göre artış göstermiş; sonuç olarak Akdeniz Diyeti'nin EDSS, yorgunluk ve yaşam kalitesi puanları üzerinde olumlu etki yarattığı sonucuna varılmıştır (137). Benzer bir çalışmada, MS'li bireylerin çalışma başında Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanları ortalaması kadınlarda $6,6 \pm 1,96$, erkeklerde $7,0 \pm 2,35$ olarak bulunmuştur (191). Ayrıca sinbiyotikler ile desteklenen Akdeniz Diyeti'nin ikincil ilerleyici MS'li bireylerde semptomlar üzerinde olumlu etki gösterebileceği belirtilmiştir (86). Farzinmehr ve ark. (192), İran'da MS'li bireylerin çoğunluğunun Akdeniz Diyeti'ne orta düzeyde uyum gösterdiklerini; Akdeniz Diyeti'ne uyumun hastalık alt sınıfları arasında bir farklılık göstermediğini ve bu beslenme modelinin obezite ile beraberinde gelen MS için potansiyel komorbiditelerden koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada verilen tıbbi beslenme tedavisi benzer bir çalışmada olduğu gibi Akdeniz Diyeti ile uyumlu olarak planlanmıştır (193). O nedenle bireylerin beslenme önerilerine uyumunun takibini desteklemek amaçlı Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği kullanılmıştır. Çalışma başında ilk görüşmesi tamamlanan bireylerin Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanı $6,1 \pm 2,08$ olup; düşük ve orta düzeyde uyumlu birey yüzdeleri sırasıyla %38,0 ve %58,7'dir (Bkz. Tablo 4.6.). Müdahale grubuna dahil edilen çalışma ve kontrol grubunda da çalışma başında ilk görüşmesi tamamlanan bireylere benzer sonuçlar elde edilmiştir (Bkz. Tablo 4.21). Tıbbi beslenme tedavisi sonrası ise her iki grupta da haftalar arası puanlarda artış saptanmıştır. Akdeniz Diyeti'ne uyumun yanında, müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların beslenmelerinde oluşan değişimleri değerlendirmek amacıyla katılımcıların besin tüketim kayıtlarından HEI-2015 puanı hesaplanmış ve sınıflamaları yapılmıştır. Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği puanına benzer şekilde, HEI-2015 puanı her iki grupta da çalışma başına göre artış göstermiş; göre her iki grupta da tıbbi beslenme tedavisi aldıktan sonra HEI-2015 sınıflamasına göre kötü diyet

kalitesine sahip katılımcı kalmamıştır (Bkz. Tablo 4.22.). Bu durum verilen tıbbi beslenme tedavisinden sonra bireylerin önerilere uyduklarının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca her iki grubun da diyet kaliteleri ve sağlıklı beslenme önerilerine uyum göstermelerinin çalışmada sinbiyotik kullanımının etkinliğinin daha iyi gözlenmesine olanak sağladığı düşünülmektedir.

Egzersiz müdahaleleri yoluyla fiziksel aktivitenin artırılmasının, yorgunluk, güç, denge, hareketlilik ve düşük yaşam kalitesi gibi MS ile ilişkili semptomların çoğunda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (194). Buna ek olarak MS'li bireylerin, hastalığı yönetmek ve sağlıklı yaşamı optimize etmek için, beslenme konusunda olduğu gibi egzersiz ve fiziksel aktivite konusunda da davranışsal yaklaşımlar hakkında bilgi aradıkları belirtilmiştir (57). Buna karşın, yakın zamanda yapılan meta-analizlerde MS'li bireylerin, büyük ölçüde hareketsiz olan genel nüfusa kıyasla fiziksel olarak daha az aktif oldukları gösterilmiştir (195, 196). Amerikan Ulusal Multiple Skleroz Derneği, MS'li bireyler için engellilik puanlarına özel egzersiz programları belirlemiş; sağlık personellerinin eşlik eden hastalıkları ve semptomları da dikkate alarak bu konuda bireyleri bilinçlendirmesi ve aktif bir yaşam tarzına yönlendirmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (196). Bir başka çalışmada ise, Multiple Skleroz'lu bireylerde orta-ağır fiziksel aktivitenin artan yaşla birlikte azaldığı, hafif aktiviteli birey yüzdesinin yaş grubuna göre değişmediği gösterilmiştir (197). Çalışmamızda ilk görüşmesi tamamlanan bireylerin %48,9'u hafif ve %46,7'si orta aktivite düzeyine sahiptir (Bkz. Tablo 4.7.). Bu durumun MS'li bireylerde görülen sedanter yaşam tarzını yansıttığı düşünülmektedir. Müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarında da çalışma başında orta aktivite düzeyine sahip bireylerin daha fazla olduğu, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif aktivite düzeyine sahip bireylerin yüzdesinin başlangıca göre azaldığı gözlenmektedir (Bkz. Tablo 4.24.). Bu durumun müdahale grubuna dahil edilen katılımcıların beslenme ve fiziksel aktivite konusunda daha duyarlı olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tıbbi beslenme tedavisinde günde yarım saatlik yürüyüş ve daha aktif bir fiziksel aktivite düzeyinin kas gücü ve kas kütlesi üzerinde olumlu etki yaratacağı üzerinde durulmuştur. Çalışma ve kontrol grubundaki hafif aktivite düzeyine sahip olan bireylerin yüzdesinin azalması verilen tıbbi beslenme tedavisine uyulduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

5.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve El Kavrama Güçlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Antropometrik ölçümler beslenme durumunun saptanmasında; büyüme, yağsız vücut dokusu ve yağ dokusu miktarının ve vücutta dağılımının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, üst orta kol çevresi, baş çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, deri kıvrım kalınlıkları gibi ölçümlerin beslenme durumunun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemler olduğu belirtilmiştir (107). Obeziteyle ilişkili yüksek vücut ağırlığının, kronik nörolojik hastalığa sahip bireylerde fiziksel işlevlerde, özellikle de yürüme performansında zorluklara neden olabileceği bilinmektedir (198). Obez MS'li bireylerde klinik durumun, bağımsız yaşam aktivitelerinin ve engelliliğin incelendiği bir çalışmada BKİ, bel çevresi ve vücut yağ kütlelerinin yüksek olması zayıf klinik durum ile ilişkilendirilmiş, ağırlık kaybının bu durumun hafifletilmesine destek olabileceği ileri sürülmüştür (199). Multiple Skleroz'lu bireylerde vücut kompozisyonu analizinin, yüksek vücut ağırlığından bağımsız olarak kas kütle kaybını saptayabileceği ve bu durumun beslenme yetersizliği başlangıcını işaret edebileceği ileri sürülmüştür (200). Bir başka çalışmada, MS'li bireylerde vücuttaki toplam yağ kütlelerinin inflamasyon göstergeleri ile ilişkili olduğu ve bu durumun hastalığın seyrinde olumsuz etki yapabileceği ileri sürülmüştür. Buna ek olarak MS'li bireylerde BKİ ve abdominal yağlanmadan ziyade toplam yağ kütlelerinden değerlendirme yapılması önerilmiştir (201). Suudi Arabistan'da gerçekleştirilen bir çalışmada, RRMS'li bireylerde BKİ'deki artışın hastalığı modifiye edici tedaviye verilen yanıt ile ters orantılı olduğu bu nedenle bireylerin normal ağırlıkta olmalarının önemi vurgulanmıştır (202). Fitzgerald ve ark. (203), normal ağırlıkta olan MS'li bireylerin bel çevresindeki ve abdominal yağlanmadaki artışın hastalığıdaki engellilik durumu ile ilişkisi olabileceği sonucuna varmışlardır. Pinhas-Hamiel ve ark. (204) ise çalışmalarında, MS'li bireylerde BKİ'den ziyade bel çevresinin değerlendirilmesinin sağlık riskleri açısından daha olumlu olabileceğini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada, MS'li bireylerde BKİ'nin engellilik düzeyi ile ilişkili bulunmadığı; bu bireylerde bel çevresi, bel kalça oranı, bel boy oranı ve vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinin daha anlamlı olacağı sonucuna varılmıştır (205). Wingo ve ark. (206), MS'li bireylerin sağlıklı kontrollere göre yağsız kas kütlelerinin daha az, vücut

yağ kütlesinin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu durumun vücut ağırlığı normal sınırlarda olsa da kardiyovasküler hastalıklar için riskli olduğunu belirtmişlerdir. Multiple Skleroz tedavisinde özellikle atak dönemlerinde sık kullanılan glukokortikoid tedavisinin, MS'li bireylerde tanı alma süresinden bağımsız olarak ağırlıklı olarak bel çevresinde olmakla beraber vücuttaki toplam yağ kütlesini arttırdığı saptanmıştır (205). Benzer çalışmalarda MS'li bireylerde ataklar sırasında verilen steroid tedavilerin abdominal obezite ve ağırlık kazanımını tetiklediğine değinilmiş, vücut ağırlığından çok abdominal yağlanmanın MS'li bireylerde engellilik durumu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (199, 207).

Ülkemizde yapılan son dönem çalışmalarla paralel olarak (170, 176, 208) bu çalışmada, ilk görüşmesi tamamlanan bireylerin BKİ ortalamalarının $25,2 \pm 4,96$ kg/m² olduğu ve %47,8'inin preobez sınıfında yer aldığı saptanmıştır. Bireylerin %48,0'ının abdominal yağlanmanın göstergesi olarak değerlendirilen bel çevresi ölçümünün 80 cm ve üzerinde olduğu; %81,5'inin kronik hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilen bel/kalça oranı olan 0,85 ve üzeri olduğu bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.8, Tablo 4.9.). Bu durumun bireylerin çoğunun hafif fiziksel aktivite düzeyine sahip olmalarından ve beslenme eğitimi almamalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışma kriterlerine göre obez sınıftan MS'li birey alınmamasına karşın bireylerin neredeyse yarısı preobezdir ve abdominal yağlanma açısından riskli bulunmuşlardır. Bel/kalça oranı değerlendirildiğinde bireylerin %80'den fazlası kronik hastalıklar için risk altındadır. Bireylerin BKİ ve bel çevresi değerlerinin bireylerin beslenme durumlarının değerlendirilmesinde yetersiz kalabileceği, sadece ağırlık ya da abdominal yağlanmanın yanında vücut analizi yöntemlerinden faydalanılarak vücuttaki toplam yağ kütlesinin de değerlendirilmesi ve eğer vücut analizi için uygun ortam veya ekipman yoksa bel/kalça oranının basit ve uygulanabilir bir yöntem olarak bireylerin rutin değerlendirmelerinde yer alması gerektiği bu çalışma sonuçlarına göre verilebilecek öneriler arasındadır. Buna ek olarak bireylere verilen eğitimlerde mutlaka aşırı yağ kütlesinin beraberinde getirebileceği sağlık risklerinden, yaşam kalitesi ve MS üzerindeki etkilerinden bahsedilmesi gerektiği ve tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite ile ilgili teşvik edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Multiple Skleroz ve sinbiyotik/probiyotik desteğinin hastalık üzerine etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır ve 12-16 hafta arası planlanan bu çalışmalarda antropometrik ölçümlerden vücut ağırlığı ve BKİ değerlendirilmiş, çalışma başlangıcına göre probiyotik kullanan grupta BKİ değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (91, 127, 128). Çalışmalardan sadece bir tanesinde bu çalışmaya benzer olarak besin tüketim kayıtlarına detaylı değinilmiş ancak tıbbi beslenme tedavisi verilmemiştir (127). Bu çalışmada müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların hepsinde tıbbi beslenme tedavisi sonrasında BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve ağırlıkta azalma gözlenmiş olup, çalışma sürecince çalışma ve kontrol grubundaki değişimler benzer bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.25.). Sonuçlar benzer çalışma sonuçları ile paralellik göstermiş; sinbiyotik desteğinin ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranlarında tıbbi beslenme tedavisinin etkisinden farklı bir etki yaratmadığının göstergesi olarak kabul edilmiştir (208, 209).

Multiple Skleroz'da hastalığın kliniğinde gözlenen kronik inflamasyonun bir sonucu olarak kas hasarı ve kas kaybı gözlenmektedir (210). Aynı zamanda MS tedavisinde kullanılan glukokortikoidlerin de kas ve kemik yıkımını desteklediği, bu durumun MS'li bireylerde sık gözlenen D vitamini yetersizliği ile birlikte değerlendirildiğinde sınırlı mobilite ve kemik kırılabilirliğinde artışla sonuçlanabileceği belirtilmiştir (205, 211). Üst orta kol çevresi ile triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümünden faydalanılarak hesaplanan üst orta kol kas alanı ve üst orta kol kas çevresi, iskelet kası protein kütlelerinin göstergeleri olarak kabul edilmektedir (107). Buna ek olarak üst orta kol çevresinin %10 azalmasının vücut ağırlığının %10 azaldığının göstergesi olduğu belirtilmiştir (212). Bu çalışmada üst orta kol çevresi, müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma grubunda birinci hafta diğer haftalara göre yüksek iken, kontrol grubunda değişim göstermemiştir. Üst orta kol kas alanı ve üst orta kol kas çevresinde ise her iki grupta da müdahale çalışması boyunca değişim göstermemiştir. Buna ek olarak toplam vücut yağ kütlesi ile ilişkili olduğu bilinen TDKK'da da üst orta kol çevresine benzer şekilde birinci ve altıncı haftalar arasındaki değişim çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha fazladır (Bkz. Tablo 4.25). Elde edilen bu verilerden yola çıkılarak, üst orta kol çevresindeki azalmanın ağırlık kaybı ile paralel olduğu; üst orta kol kas çevresi ve üst orta kol kas alanının değişmemesinin ve TDKK'da gözlenen gruplar arası farkın, özellikle çalışma

grubunda meydana gelen değişimin kas kütlesinde değişiklik olmadan yağ kütlesinde azalmanın göstergesi kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonuç ağırlık kaybında anlamlı bir değişim göstermese de tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin vücut kompozisyonunda sadece tıbbi beslenme tedavisine göre daha etkin olabileceğine işaret etmektedir. Multiple Skleroz’lu bireylere verilen tıbbi beslenme tedavisinde ağırlık kaybından bağımsız olarak vücut kompozisyonunda meydana gelen değişimlerin vurgulanması gerektiği ve klinik durumları göz önüne alınarak önerilecek bağırsağı destekleyici sinbiyotik tedavilerin vücut kompozisyonunun düzenlenmesinde sadece tıbbi beslenme tedavisinden daha etkin sonuçlar alınması yönünden katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Multiple Skleroz’lu bireylerde engellilik durumunun değerlendirilmesinde sıklıkla alt ekstremitelere yoğunlaşıldığı ancak bu bireylerde el fonksiyonlarında da hasarın değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (213). Üst ekstremitelerde meydana gelen fonksiyon kaybının (titreme, duyu kaybı, güçsüzlük ve el becerisi kaybı) günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığı tetiklediği ve toplumun bir parçası olmaktan alıkoyduğu ileri sürülmüştür (213-215). El becerilerinin değerlendirilmesinde Dokuz Delikli Tahta Çivi Testinin, kas gücünün değerlendirilmesinde ise el dinamometresiyle el kavrama gücünün klinikte kullanılması önerilen yöntemlerden olduğu belirtilmiştir (213, 214). Bu çalışmada bireylerin beslenme alışkanlıkları değerlendirilirken çatal-bıçak kullanım durumları sorgulanmış ve ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerin %9,8’inin, müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların ise %8,6’sının parmaklarda ya da elde güçsüzlük nedeniyle zorluk yaşıdığı kaydedilmiş (Bkz. Tablo 4.4., Tablo 4.17), ancak katılımcılar tarafından bu durumun besin hazırlama, pişirme ya da besin tüketimini etkileyecek düzeyde olmadığı beyan edilmiştir. Çalışmaya hastalıklarının aktif olmadığı dönemde olan ve engellilik puanının 6,5 ve altı olan RRMS’li bireylerin dahil edilmesi, çalışmada beslenme durumu ve besin tüketimini etkileyebilecek derecede üst ekstremitelerde fonksiyon kaybı tariflenmemesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında, MS’li bireylerde literatürde önerilerine benzer olarak el fonksiyonlarının da rutin kontrollerde değerlendirilmesinin, bireylerin besinlerin hazırlanması, pişirilmesi ve tüketilmesi ile ilgili konularda sorun yaşamalarının önüne geçebileceği düşünülmektedir.

Multiple Skleroz’lu bireylere özel bir çalışma olmamasına karşın son dönem probiyotiklerin/sinbiyotiklerin kas gücünü arttırmada faydalı olabileceği bildirilmiştir (216). Çalışmada kas gücünün değerlendirilmesi için el kavrama gücü ölçülmüş, müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların el kavrama güçlerinin gruplar arasında benzer olduğu gözlenmiştir. Bu durum MS’li bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin kas gücünün artırılmasında etkili olduğunu ve tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin, kas gücünün artışında tıbbi beslenme tedavisine göre ek bir fayda sağlamadığını göstermiştir. Bunun yanında çalışma süresince verilen tıbbi beslenme tedavisinin içeriği aynı zamanda hastalıktan kaynaklı vücut kompozisyonu ve kas gücündeki değişimlerin açıklanmasını da içermiştir. Tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin sadece tıbbi beslenme tedavisine göre kas kütlesine fayda sağlarken kas gücünde fark yaratmamasının, her iki grupta da verilen tıbbi beslenme tedavisinde kas gücü ile ilgili farkındalık yaratılmasının sonucu olduğu ve bu nedenle sinbiyotik desteğin bu hasta grubunda kas gücü üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

5.5. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Hiperlipideminin MS’li bireylerde sık görülen bir komorbidite olduğu bildirilmiştir. Diyetle yağ asitlerinin, özellikle de doymuş yağların yüksek alımının, kandaki serum LDL kolesterol düzeylerinin artmasına neden olarak MS’li bireylerde komorbiditenin yanında nöroinflamasyonu da tetikleyebileceği belirtilmiştir (10). Yapılan bir çalışmada, serum LDL kolesterol ve TG düzeylerinin MS alt tipi olan KİS’li bireylerde yeni T2 lezyon sayısının artışıyla ilişkili olduğu ve erken evre MS’li bireylerde serum LDL kolesterol ve TG düzeyinin MRG’de inflamatuvar belirteçlerle ilişkilendirilebileceği sonucuna varılmıştır (217). Pek çok çalışma bu görüşü desteklemektedir (171, 218). Bir başka çalışmada, lipit profilinin iyileştirilmesi ve aşırı yağ dokusunun azaltılmasının MS’li bireylerde engelliliğin önlenmesi için gerekli olduğuna değinilmiştir (219). Engellilik düzeyine göre metabolik sendrom kriterlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise, hiperlipidemi tedavisi alan bireylerin %31,3 olduğu kaydedilmiştir (204). Multiple Skleroz’lu bireylerin

beslenme durumlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, bireylerin D vitamini durumu, lipit profili, kan şekeri ve glikolize hemoglobin düzeyleri gibi diğer parametreleri de içeren ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (106). Bu çalışmada ilk görüşmesi tamamlanan bireylerde serum LDL kolesterol ortalaması $110,6 \pm 36,89$ mg/dL ve enerjinin yağdan gelen yüzdesi %30'un üzerinde bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.5, Tablo 4.10.). Bu durum bireylerin hiperlipidemi riski altında olduklarının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya hekim tarafından beslenme müdahalesi gerektiren bir hastalığı bulunmayan ve BKİ'leri en fazla $29,9$ kg/m² olan bireyler seçilmesine karşın, hiperlipidemi ile ilgili risk tespit edilmesi nedeniyle, bu hasta grubunda lipit profilinin düzenli takibinin yapılması ve hiperlipidemi riskine karşı beslenme önerileri için alanında uzman diyetisyenlere yönlendirilmeleri gerektiği düşünülmektedir.

Son dönemde kapsül veya şase formundaki probiyotikler ile probiyotik içeren fermente süt ürünlerinin de potansiyel kolesterol düşürücü tedavilerde etkili olabileceği belirtilmiştir (220). Özellikle *Lactobasillus* suşlarının bağırsakta kolesterolün gaita ile atım formu olan kaprostanole dönüşümünü tetiklediği bildirilmiştir (221). Probiyotiklerin lipit metabolizması üzerine etkilerinin konu alındığı ve randomize kontrollü çalışmaları inceleyen çalışmalarda probiyotiklerin serum LDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerini düşürmeye destek olduğu sonucuna varılmıştır (222-225). Preobez bireylerde probiyotik ve n-3 yağ asidi desteğinin lipit profili, inflamatuvar göstergeler, insülin duyarlılığı ve mikrobiyota üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, probiyotik kullanımının lipit profili üzerinde olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (226). Müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların ilk hafta serum LDL kolesterol düzeylerindeki değişim gruplar arasında farklılık göstermiş, çalışma grubunda sinbiyotik destek başladıktan sonra serum LDL kolesterol düzeyinde azalma, kontrol grubunda artış gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4.28). Bu durum, MS'li bireylerin beslenmeden bağımsız olarak hiperlipidemiye klinik olarak yatkın olduklarını ve tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin serum LDL kolesterol seviyelerinin düzenlenmesinde fayda sağlayabileceğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Multiple Skleroz'lu bireylerde nöroinflamasyon ve lipit profili arasındaki bağlantı göz önünde bulundurulduğunda, bireylerin bu konuda bilinçlendirilmesi ve tıbbi

beslenme tedavisine ek olarak bireyin klinik bulguları dikkate alınarak sinbiyotik ile desteklenmesinin olumlu sonuçlar yaratacağı düşünülmektedir.

Demir eksikliği anemisi tüm dünyada sık görülen ve tedavi edilebilen halk sağlığı problemidir. Demir eksikliğinin tanısında ayrıca değerlendirilmesi gereken diğer bir anemi türü ise inflamasyona bağlı gelişen kronik hastalık anemisi olarak da bilinen inflamatuvar anemidir. İnflamatuvar anemide hem inflamatuvar sürecin bir parçası olarak, demirin retiküloendotelyal hücrelerden eritroid prekürsörlere olan geçişinin bozulduğu hem de demir emiliminin bozulduğu belirtilmiştir. İnflamatuvar anemi, hastanın öyküsü ve kliniği, serum demirinin düşük iken total demir bağlama kapasitesinin azalması, ferritinin normal veya artmış olması, serum transferin reseptörü/ferritin oranının $<2,5$ olması ile demir eksikliği anemisinden ayırt edilebilmektedir (227). Multiple Skleroz'lu bireylerde tanımlanan ilaca bağlı hemolitik anemiler olsa da, kronik hastalığa bağlı anemi ile ilgili yapılan çalışmaların sınırlı olduğu bildirilmiştir (228). Sistemik inflamasyondan kaynaklı artan proinflamatuvar sitokinlerin hepsidini indükledikleri ve bu durumun duodenumdan diyetle demirin geri emilmesini engellediği belirtilmiştir. Buna ek olarak inflamasyonun eritropoetin etkisini ve eritrositler için hücre farklılaşmasını baskılayarak inflamatuvar anemiye neden olabileceği ileri sürülmüştür (229). Bu çalışmada, çalışma için ilk görüşmesi tamamlanan bireylerin hemoglobin değeri alt sınırdaki, hematokrit değeri referans değerinin altında olduğu bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.10.). Bu durum bireylerin demir eksikliği anemisi ile ilgili rutin kontrollerde değerlendirilmesi gerektiğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında bireylere tıbbi beslenme tedavisi verilirken hastalığa bağlı gelişebilecek demir eksikliğinin göz önüne alınmasının fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Demir eksikliği ve bağırsak mikrobiyomu arasında yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir (230). Probiyotiklerin musin üretimini ve antimikrobiyal peptitlerde artışa neden olarak, epitel hücrelerde Treg olgunlaşmasını ve çoğalmasını tetikleyen transforme edici büyüme faktör-beta ve IL-10'u uyararak ve hepsidin üretimini arttıran inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak inflamatuvar anemide etkili olabileceği ileri sürülmüştür (231). Bu çalışmada serum hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde, müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarındaki değişim anlamlı bulunmuştur. Hemoglobin düzeylerindeki gruplar arası farkın birinci

ve altıncı haftalarda oluştuğu; hematokrit düzeylerindeki farkın ise sinbiyotik destek eklendikten sonra çalışma grubunda oluşan artış ve kontrol grubunda oluşan azalmadan kaynaklandığı saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.28.). Kadınlarda daha sık gözlenen MS'in inflamatuvar boyutu düşünüldüğünde bu hasta grubunda kronik hastalık anemisi/inflamatuvar anemi için ayrıntılı tarama ve değerlendirme yapılması, demir eksikliğine yönelik beslenme tedavisi yanında bireyin klinik durumu göz önüne alınarak sinbiyotikler ile desteklenmesinin olumlu etki yaratacağı düşünülmektedir.

Günümüzde hiperinsülineminin Alzheimer hastalığı ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda kognitif bozukluklara neden olduğu ve insülinin merkezi sinir sistemindeki fonksiyonunun yeni bir araştırma alanı olduğu belirtilmiştir. İnsülin düzeylerinin artmasının oksidatif stres ve proinflamatuvar süreçleri tetiklediği belirtilmiştir (83). Bu çalışmada, çalışma için ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerin serum insülin değeri referans aralıkta bulunmuştur. Bu durumun çalışmaya örnekleminin tıbbi beslenme tedavisi gerektirecek kronik hastalığı bulunmayan ve BKİ değeri $29,9 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerden oluşmasının etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Multiple Skleroz'lu bireylere 12 hafta boyunca verilen probiyotik desteğin serum insülin ve insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) sonuçlarında azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Probiyotiklerin, glisemik kontrol üzerindeki faydalı etkilerinden dolayı, ataklar sırasında nörolojik semptomların kontrolünde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (127). Bağırsakta mikrobiyomundada metabolik endotoksemi sürecinin ilerlemesi ve MS gibi otoimmün hastalıklarda kronik inflamasyonun sürekliliğinin bir sonucu olarak insülin direncinin gelişebileceği; bağırsak mikrobiyomunda yararlı mikroorganizmaların sayısını arttırmak amacı ile probiyotik destek verilmesinin etkili bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (232). Multiple Skleroz'lu bireylerde probiyotik kullanımını inceleyen çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, insülin direncinin MS'li bireylerde engellilik durumları ile korelasyon gösterdiği ve probiyotik kullanımının insülin duyarlılığını arttırdığı sonucu çıkarılmıştır (233). Bir diğer çalışmada, MS'li bireylere dört ay boyunca verilen probiyotik desteğin serum insülin düzeyinde ve HOMA-IR değerinde

azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (91). Müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarında serum açlık insülin düzeyindeki değişimler benzer bulunmuştur. Bunun yanında kontrol grubunda serum açlık insülininde haftalar arası anlamlı bir değişim gözlenmezken, çalışma grubunda serum açlık insülininin altıncı ve on ikinci haftalarda çalışma başına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4.28). Çalışmaya insülin direncinin sıklıkla görüldüğü obez bireylerin ve tıbbi beslenme tedavisi gerektiren hastalığı olmayan katılımcıların dahil edilmesi, serum açlık insülin düzeylerindeki değişimin gruplar arasında fark yaratmamasını etkilediği düşünülmektedir. Sağlıklı beslenme önerilerinin insülin direnci üzerindeki etkisi ve insülin direncinin bazı çalışmalarda hastalığın patogenezi içinde sayıldığı belirtilmesi göz önüne alındığında, bireylerin tıbbi beslenme tedavisi önerilerini dikkate alarak yaşam kalitelerine katkı sağlayabileceklerinin vurgulanmasının komorbiditeden koruyucu bir önlem sayılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca literatür sonuçları göz önüne alındığında, özellikle obez MS'li bireylerin rutin kontrollerinde serum açlık insülin düzeylerinin de değerlendirmeye alınmasının fayda sağlayacağı, bu bireylerde probiyotik/sinbiyotik kullanımının etkilerinin değerlendirilmesi için iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

Plazma proteinlerinin yaklaşık %50'sini oluşturan serum albümininin vücutta onkotik basıncı etkileyen birincil plazma bileşeni olmak, yağ asitlerini ve bazı hormonları taşımak, ilaç farmakokinetiğini etkilemek, metalleri bağlamak ve antioksidan görevi görmek gibi çeşitli işlevleri bulunmaktadır. Plazmadaki yüksek konsantrasyonu göz önüne alındığında, albüminin MS'li bireylerde görülen kan beyin bariyerinin hasarının ardından MSS'e geçişi olduğu belirtilmiştir (234). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde de sıklıkla kullanılan serum albümin düzeyinin son dönemlerde akut ya da kronik inflamasyonun karaciğerde protein metabolizmasını değiştirmesi nedeniyle, inflamatuvar hastalıklarda beslenme durumunun değerlendirilmesinden çok hastalığın düzeyinin belirlenmesinde kullanıldığı ileri sürülmüştür (235). Serum albümin düzeyinin MS'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ve MS alt tiplerinde farklılık gösterdiği; PMS'li bireylerde RRMS'li bireylere göre daha düşük gözlemlendiği belirtilmiştir (236). Bu çalışmada ilk görüşmesi tamamlanmış bireylerin serum albümin düzeyleri referans aralıktadır. Bu durumun çalışmaya dahil edilme kriterlerinin etkili olduğu,

bireylerin RRMS ve engellilik puanı düşük olan gruptan seçilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalığın ilerlemesinin engellilik puanı ile pozitif ilişkide olduğu düşünüldüğünde bireylerin serum albümin değerlerinin rutin kontrollerde değerlendirilmesinin beyin omurilik sıvısındaki albümin düzeyine göre daha pratik bir yöntem olabileceği, hastalığın ilerlemesi hakkında fikir verebileceği düşünülmektedir.

İnflamatuvar süreçler ile karakterize kanser,siroz gibi hastalıklarda ve yoğun bakım hastalarında probiyotik kullanımının serum albümin düzeyinde artış yarattığı, bu değişimin temelinde probiyotiklerin anti-inflamatuvar etki göstermesinden kaynaklı olabileceği ileri sürülmüştür (237-239). Kronik otoimmün bir hastalık olan MS’de de inflamatuvar süreç hastalığın bir parçası olmasına rağmen probiyotik/sinbiyotik kullanımına ilişkin makalelerde serum albümin düzeyinin değerlendirilmediği gözlenmiştir. Bu çalışmada müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma grubunda serum albümin düzeyi sinbiyotik destekten sonra anlamlı bir artış göstermiş, kontrol grubunda ise çalışma süresince benzer kalmıştır. Gruplar arasındaki serum albümin düzeyinin karşılaştırması benzer bulunsada, çalışma grubundaki sonuçların RRMS’li bireylerde sinbiyotik kullanımının serum albümin düzeyi üzerinde etkili olabileceğini işaret ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle hastalık düzeyinin belirlenmesi ve inflamasyon durumunun gözlenmesine katkı sağlayabilecek serum albümin düzeylerinin de dahil edildiği MS’li bireylerde probiyotik/sinbiyotik kullanımının değerlendirildiği ileri dönem çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

5.6. Bireylerin EDSS Puanları, Yaşam Kaliteleri ve Beck Depresyon Envanteri Verilerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi bireylerin fiziksel, mental ve sosyal iyilik halinden memnuniyetini ölçmektedir. Multiple Skleroz’lu bireylerin yaşam kalitelerinin iyileşmesi ikincil korunmada büyük önem taşımaktadır (44). Özellikle tıbbi beslenme tedavisine yönelik değişikliklerin bireylerin yaşam kalitesini arttırdığı, fiziksel ve mental iyileşme sağladığı, oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan enzim sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (240). Ülkemizde çalışma kriterleri bu çalışmayla benzerlik gösteren kadın RRMS’li bireylerde Akdeniz Diyeti’nin etkisini

inceleyen bir çalışmada, EDSS puanlarında beslenme eğitimi ile anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir (137). Diğer taraftan bağırsak mikrobiyomunun MS'te vücudun verdiği immün yanıtta inflamatuvar ve anti-inflamatuvar faktörler arasındaki dengeyi önemli ölçüde etkilediği ve MS'li bireylerde yaşam kalitesi ile yakından ilişkilendirilen depresyonda anahtar rol oynadığı belirtilmiştir (91). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, MS'li bireyde engellilik durumunun (EDSS ile değerlendirilmiştir) yaşam kalitesi üzerine etkisiyle benzer bir diğer faktörün depresif bulgular olduğunu ve depresif bulguların diğer etkenlerden bağımsız olarak fiziksel engelliliğin olumsuz etkisine benzer şekilde bireylerin yaşam kalitesini etkileyebildiği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada, MS'li bireylerle sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda depresif bulguların (%53,7) kontrollere göre (%9,3) daha yüksek olduğuna ve depresyonu olan grupta yaşam kalitesi puanlarının daha düşük izlendiğine değinilmiştir (120).

Multiple Skleroz'da ve probiyotik kullanımının incelendiği pek çok çalışmada EDSS puanı, yaşam kalitesi ve depresyon belirteçlerinde olumlu gelişmeler olabileceğine dair sonuçlara varılmıştır (91, 100, 127, 233). Probiyotiklerin, anti-inflamatuvar yanıtı düzenleyerek ve beyindeki serotonin seviyelerini artırarak fiziksel ve mental semptomlarda etkili olabileceği belirtilmiştir (100, 241). Engellilik puanı 4,5 ve altı olan RRMS'li bireylerde probiyotik kullanımının serum inflamatuvar belirteçlerde ve bilişsel sağlık üzerine etkisinin incelendiği çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, kontrol grubu ile değişimleri benzer çıkmasına karşın EDSS puanları probiyotik kullanan grupta çalışma başına göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Buna ek olarak probiyotik desteğinin depresyon belirteçleri ve yaşam kalitesi üzerindeki çalışma başına göre değişiminin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (100). Bu çalışmada, müdahale çalışmasına dahil edilen her iki grupta da EDSS puanlarının on ikinci haftada birinci haftaya göre azaldığı gözlenmiş, buna ek olarak çalışma grubunda sinbiyotik destek sonrası altıncı ve on ikinci haftalar arasındaki değişimin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.30.). Bu durum, EDSS puanı üzerinde tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin, sadece tıbbi beslenme tedavisinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle,

engellilik düzeyinin iyileştirilmesinde tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotiklerin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Yaşam kalitesi sonuçları incelendiğinde, müdahale çalışmasına dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarının bileşik mental ve bileşik fiziksel sağlık puanlarındaki değişimin benzer olduğu gözlenmiştir. Bileşik mental sağlık puanında her iki grupta da on ikinci hafta puanları birinci hafta puanlarından daha yüksek bulunmuş, tıbbi beslenme tedavisinin bileşik mental sağlık üzerine olumlu etkisinin olduğu ve tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen ek sinbiyotik desteğin bilişsel performans üzerinde sadece tıbbi beslenme tedavisine üstünlük sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Bileşik fiziksel sağlık puanı ise, kontrol grubunda çalışma süresince değişim göstermezken, çalışma grubunda on ikinci haftada birinci ve altıncı haftaya göre yüksek bulunmuştur. Çalışma grubunda oluşan bu değişimin fiziksel sağlık ve ağrıda sinbiyotik destek eklendikten sonra oluşan artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (Bkz. Tablo 4.30.) Bu çalışma sonuçlarına göre tıbbi beslenme tedavisi ve tıbbi beslenme tedavisine ek verilen sinbiyotik desteğin bireylerin yaşam kalitelerinde ek bir avantaj sağlamadığı; ancak tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotiklerin ağrı ve fiziksel sağlıkta etkinliklerinin sorgulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen bireylerin komorbiditelerinde tıbbi beslenme tedavisi gerektiren hastalıklarının bulunmaması ve obez bireylerin çalışma dışı bırakılması, tıbbi beslenme tedavisi ile yaşam kalitesi arasındaki literatürde çıkan sonuçlar kadar kuvvetli bir sonuç alınmamasının nedeni olarak değerlendirilmiştir.

Normal popülasyona göre MS'li bireylerde daha sık gözlemlendiği belirtilen depresyonun, yaşam kalitesini, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını ve çalışma durumunu etkileyebileceği belirtilmiştir (242). Probiyotikler ve depresyon ilişkisinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, probiyotik kullanımının depresif semptomlar üzerinde beyin bağırsak aksı yolu ile olumlu etkileri olabileceği ve tek bir probiyotik kullanımındansa birden fazla suş içeren probiyotik desteği kullanımının semptomlar üzerinde daha etkili olabileceğini belirtmişlerdir (243). Bu çalışmada, müdahale çalışmasına dahil edilen katılımcıların depresyon belirtileri değerlendirildiğinde, gruplar arası Beck Depresyon Envanteri puanlarındaki değişimler benzer bulunmasına karşın tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen

sinbiyotik destek alan çalışma grubunda haftalar arasındaki değişimler anlamlıyken, kontrol grubunda değişim gözlenmemiştir. Elde edilen verilerden yola çıkılarak, bireylerin depresyon belirtileri üzerine tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin değerlendirilmesi için daha fazla örneklem içeren benzer çalışma kriterlerine sahip iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada MS'li bireylerde tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğinin etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sadece kadın bireyler üzerinden yürütülmesi, bağırsak mikrobiyomunda meydana gelen değişimlerin bağırsak geçirgenliği ile ilgili parametreler ve gaita analizi ile desteklenememesi bu çalışmanın sınırlılıkları olarak değerlendirilmiştir. Konu ile ilgili daha net sonuçlara ulaşılması için daha büyük ölçekli ve bütçeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Çalışma kriterlerini karşılayan ve ilk hafta görüşmesi tamamlanman bireylerden oluşan örnekleme (n=92) ait sonuçlar aşağıda listelenmiştir.

1. Bireylerin yaş aralığı en sık (%31,5) 25-34 yıl arasında olmakla beraber; yaş ortalaması $36,5 \pm 10,38$ yıldır.
2. Bireylerin %32,6'sı üniversite mezunudur ve ortalama eğitim süreleri $9,7 \pm 4,62$ yıldır.
3. Bireylerin %69,6'sı çalışmamakta ve örneklemin %59,8'i ev hanımlarından oluşmaktadır.
4. Bireylerin %28,3'ü sigara kullanmaktadır ve günde içilen sigara sayısı ortalama $3,5 \pm 8,46$ adettir.
5. Bireyler ortalama $6,3 \pm 6,00$ yıl önce MS tanısı almış; $5,7 \pm 5,52$ yıldır tedavi görmektedirler ve son iki yılda $1,1 \pm 2,30$ kez atak geçirmişlerdir.
6. Bireylerin %85,9'u hastalığa özgü ilaç kullanmaktadır ve en sık kullanılan ilaç fingolimoddur.
7. Bireylerin %17,4'ünün ailelerinde en sık 1. ve 3. derece akrabalarında olmak üzere MS hastalığı vardır.
8. Bireylerin %32,6'sının MS'e eşlik eden hekim tarafından tanılanmış hastalığı vardır ve en sık görülen hastalık endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar sınıfı içinde yer alan tiroid bezi bozuklukları (%8,7)'dir.
9. Bireylerin %34,8'ü hastalığa özgü ilaçlar dışında ek ilaç kullanmaktadır ve MS tedavisi dışında en çok (%15,2) kullanılan ilaç türü sinir sistemi ilaçlarıdır.
10. Bireylerin %40,2'si besin desteği kullanmaktadır ve en sık (%23,9) kullanılan besin desteğinin D vitaminidir.
11. Bireyler ortalama $2,4 \pm 0,54$ ana öğün ve $1,5 \pm 1,00$ ara öğün tüketmektedirler. Öğün atlayan bireylerin (% 60,9) en sık (%50) atladıkları öğün öğle yemeğidir.
12. Bireylerin %17,4'ü çalışma öncesi bir diyetisyenden beslenme önerisi almışlardır.

13. Bireylerin %32,6'sı hastalık tanısı aldıktan sonra beslenmelerinde değişiklik yaptıklarını belirtmiştir. En sık (%14,1) yapılan değişiklik tuz ve şeker kullanımının azaltılmasıdır.
14. Bireylerin %34,8'i son 6 ayda ağırlıklarının arttığını beyan etmişlerdir. Son 6 ayda vücut ağırlığı değişiminin ortalaması $1\pm4,26$ kg'dır.
15. Bireylerin diyetle aldıkları posa, B₆ vitamini, potasyum, kalsiyum ve demir miktarları gereksinmelerinin altında, A ve K vitaminleri ile sodyum ve fosfor alımları gereksinmelerinin üzerinde bulunmuştur.
16. Bireyler Akdeniz Diyeti'ne orta düzeyde ($6,1\pm2,08$) uyum göstermektedir.
17. Bireylerin %48,9'u hafif, %46,7'si orta ve % 4,3'ü ağır aktiviteye sahiptir.
18. Bireylerin BKİ değeri ortalama $25,2\pm4,96$ kg/m²'dir.
19. Bireylerin bel çevresi ortalaması $81,6\pm12,11$ cm'dir ve bel çevresi sınıflamasına göre %21'i riskli, %27'si yüksek riskli sınıfında yer almaktadır.
20. Bel/kalça çevresi ölçümleri ortalaması $0,8\pm0,07$ 'dir ve bel/kalça oranı sınıflamasına göre %81,5'i kronik hastalıklar için risk sınırındadır.
21. Bireylerin serum LDL kolesterol ortalama değeri referans aralığın üzerindeyken, serum kreatinin vehematokrit değeri ortalaması referans değerinin altında yer almaktadır. Diğer biyokimyasal göstergeler referans aralıklardadır.
22. Bireylerin EDSS puanı ortalaması $1,6\pm1,04$ 'tür.
23. Bireylerin yaşam kalitesi alt gruplarından bileşik mental sağlık ortalama puanı $47,7\pm17,41$ 'dir ve alt gruplarından duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlaması puanı en yüksektir. Bileşik fiziksel sağlık puanı ise $65,2\pm19,99$ 'dur ve en yüksek puan ağrı alt grubundan gelmektedir.
24. Bireylerin %27,2'sinde hafif, %25'inde orta düzeyde depresyon belirtisi saptanmıştır.

Aşağıda müdahale çalışmasına dahil edilen ve 12 haftalık müdahale sürecini tamamlayan bireylerden oluşan örnekleme ait (n=38) sonuçlar listelenmiştir.

1. Çalışma ve kontrol grubu; yaş, eğitim, çalışma ve meslek durumları ile sigara kullanım durumu açısından benzer bulunurken (her biri için $p>0,05$); alkol kullanma sıklığı açısından farklı bulunmuştur ($p=0,041$)

ancak günlük tüketim alkol miktarının gruplar arasında önemli bir fark oluşturmayacağı sonucuna varılmıştır.

2. Çalışma ve kontrol grubu; MS tanı zamanı, tanı yaşı, tedavi süresi, son iki yılda geçirilen atak sayısı, ailede MS öyküsü, MS'e eşlik eden hastalık varlığı ve MS ilacı dışında ilaç ve besin desteği kullanım durumu açısından benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).
3. Multiple Skleroz tedavisine yönelik ilaç kullanımı kontrol grubunda çalışma grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p=0,028$). En sık kullanılan MS ilaçları çalışma grubunda fingolimod (%27,7) ve interferon beta-1a (%22,2) iken, kontrol grubunda fingolimod (%40) ve dimetil fumarat (%25)'tir.
4. Her iki grupta besin desteği kullanımı benzerdir ($p=0,782$) ve en çok kullanılan besin desteği D vitamini'dir.
5. Her iki grupta da ortalama ana ve ara öğün sayıları ile öğün atlama nedenleri benzerdir (her biri için $p>0,05$). En sık atlanılan öğün öğle yemeğidir.
6. Her iki grupta da MS'e yönelik daha önce beslenme eğitimi alan katılımcı yoktur. Multiple Skleroz tanısı aldıktan sonra hastalığa özgü tıbbi beslenme tedavisi uygulama durumu, besin tercihlerinin değişmesi ve yapılan değişiklikler gruplar arasında benzer bulunmuştur.
7. Her iki grupta da tıbbi beslenme tedavisi aldıktan sonra ilk haftaya göre diyetle alınan enerji, karbonhidrat, yağ, doymuş ve tekli doymamış yağ asidi, kolesterol miktarı ile enerjinin yağdan gelen yüzdesi azalmış, toplam posa, çözünür ve çözünmez posa ile enerjinin proteinden gelen yüzdesi artmıştır (her biri için $p\leq 0,05$). Çalışma ve kontrol grubunda enerji ve makro besin öğelerinin değişimleri benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).
8. Diyetle alınan B₁₂ vitamininin altıncı ve on ikinci haftalardaki değişiminin gruplar arasında fark yarattığı saptanmıştır ($p=0,048$). Diğer mikro besin öğelerinin değişiminde gruplar arasında fark bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$).

9. Her iki grupta da Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği, Sağlıklı Yeme İndeksi puanı tıbbi beslenme tedavisi sonrasında artmış (her biri için $p \leq 0,01$) ve değişimleri gruplar arası benzerlik göstermiştir (her biri için $p > 0,05$).
10. Her iki grupta da çalışma süresince toplam enerji harcaması ve fiziksel aktivite düzeylerinde değişim gözlenmemiştir (her biri için $p > 0,05$).
11. Her iki grupta da vücut ağırlığı, BKİ, bel ve kalça çevresi ilk haftaya göre azalmış, sol el ve ortalama el kavrama gücü artmıştır (her biri için $p \leq 0,05$). Üst orta kol çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlığı dışında antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişimler gruplar arasında benzer bulunmuştur (her biri için $p > 0,05$).
12. Çalışma grubunda üst orta kol çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlığı birinci haftaya göre azalmış (her biri için $p \leq 0,05$), kontrol grubunda çalışma süresince değişim göstermemiştir (her biri için $p > 0,05$). Birinci ve altıncı haftalar arasında üst orta kol çevresi ve TDKK'daki değişim, çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (her biri için $p \leq 0,05$).
13. Çalışma grubunda açlık serum insülin düzeyinde altıncı ve on ikinci haftalarda birinci haftaya göre azalma gözlenmişken ($p = 0,026$), kontrol grubunda çalışma süresince değişim göstermemiştir ($p > 0,05$). Açlık serum insülin düzeyinde değişim gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p = 0,514$).
14. Serum LDL kolesterol düzeyi çalışma grubunda altıncı ve on ikinci haftalar arasında azalmış ($p = 0,032$), kontrol grubunda çalışma süresince değişim göstermemiştir ($p > 0,05$). Serum LDL kolesterol düzeyinde altıncı ve on ikinci haftalarda gruplar arasında fark bulunmuş; çalışma grubunda azalma, kontrol grubunda ise yükselme gözlenmiştir ($p = 0,019$).
15. Serum TG düzeyi çalışma grubunda çalışma süresince benzerlik göstermiş ($p > 0,05$), kontrol grubunda birinci haftaya göre on ikinci haftada düşük bulunmuştur ($p = 0,035$). Serum TG düzeyinde değişimler gruplar arasında benzerlik göstermiştir ($p > 0,05$).
16. Serum albümin düzeyi çalışma grubunda çalışma süresince artmış ($p = 0,001$), kontrol grubunda değişim göstermemiştir ($p > 0,05$).

17. Serum hemoglobin düzeyindeki değişim gruplar arası karşılaştırmada birinci ve altıncı haftalar arasında fark yaratmış, bu farkın çalışma grubunda yükselme ve kontrol grubundaki azalmadan kaynaklandığı gözlenmiştir ($p=0,046$).
18. Serum hematokrit düzeyi çalışma grubunda on ikinci haftada birinci ve altıncı haftaya göre yüksek bulunmuş ($p=0,019$), kontrol grubunda çalışma süresince değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada serum hematokrit düzeyindeki değişim altıncı ve on ikinci haftalarda fark yaratmış, bu farkın çalışma grubunda yükselme ve kontrol grubundaki azalmadan kaynaklandığı gözlenmiştir ($p=0,048$).
19. Her iki grupta da EDSS puanları çalışma süresince azalmıştır (her biri için $p\leq 0,05$). Altıncı ve on ikinci haftalar arasında gözlenen azalma çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,022$).
20. Her iki grupta da bireylerin bileşik mental sağlık puanları on ikinci haftada birinci haftaya göre daha yüksek bulunmuştur (her biri için $p\leq 0,05$). Gruplar arasındaki bileşik mental sağlık puanlarındaki değişim benzer bulunmuştur ($p=0,68$).
21. Bileşik fiziksel sağlık puanı çalışma grubunda on ikinci haftada birinci ve altıncı haftaya göre yükselmiş ($p=0,001$), kontrol grubunda çalışma süresince değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Gruplar arasında bileşik fiziksel sağlık puanı değişimleri benzer bulunmuştur ($p=0,346$).
22. Bireylerin Beck Depresyon Envanteri puanı çalışma grubunda çalışma süresince azalmış ($p=0,008$), kontrol grubunda değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Gruplar arasında karşılaştırmada, Beck Depresyon Envanteri puanı değişimi benzer bulunmuştur ($p=0,346$).

6.2. Öneriler

Bu çalışmada, en az bir yıl önce MS tanısı almış kadın bireylerde tek başına tıbbi beslenme tedavisi veya tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin etkileri incelenmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar çerçevesinde;

Çalışma kriterlerini sağlayan MS'li bireylerde sinbiyotik ve tıbbi beslenme tedavisinin etkilerinin net gözlenebilmesi için beslenme ile ilintili sürekli tedavi

gerektiren ek hastalıklarının olmamasına dikkat edilmiş olmasına karşın, bireylerin beslenme ile ilintili hastalıklarla ilgili risk altında oldukları ve bu konuda farkındalıklarının yetersiz olduğu gözlenmiştir.

Multiple Skleroz’lu bireylere Akdeniz Diyeti beslenme modeli ilkelerini içeren tıbbi beslenme tedavisi uygulandığında, bireylerin beslenme durumlarının ve diyet kalitelerinin geliştiği; vücut ağırlığı, BKİ, bel ve kalça çevresi vb. antropometrik ölçümleri ile el kavrama gücünde olumlu değişimler olduğu, engellilik durumu, yaşam kalitesi ve mental sağlık durumunun iyileştiği kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, MS’li bireylerin beslenme alışkanlıklarının ve beslenme durumlarının alanında uzman diyetisyenler tarafından değerlendirilmesi ve planlanan tıbbi beslenme tedavilerine uyumun takip edilmesinin bireylerin yaşam kalitelerinde, komorbidite riskinin azaltılmasında ve hastalık semptomlarının hafifletilmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın örneklemini dışında bırakılan obez, beslenme ile ilintili kronik hastalığa sahip, uzun dönem glukokortikoid alan, engellilik düzeyi yüksek ve PMS’li bireylerin tıbbi beslenme tedavisi ile ilgili gereksinimleri değerlendirildiğinde, tıbbi beslenme tedavisinin MS tedavisine sağlayabileceği katkının büyüklüğünü daha net ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, MS için geçerli tıbbi beslenme tedavisi protokollerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Multiple Skleroz’lu bireylerin takip edildikleri birimlerin özelleştirilerek multidisipliner ekiplerin kurulması ve diyetisyenlerin bu ekibin bir parçası olarak yer alması önerilmektedir.

Bağırsak mikrobiyomunun beyin ve sinir sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle son dönem nörolojik ve psikiyatrik hastalıklardaki kullanımı yeni bir araştırma alanı haline gelmiştir. Ancak beslenmenin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkisinden bağımsız sadece sinbiyotik/probiyotik desteğinin kullanımının, hastalık üzerinde etkinliğinin değerlendirilmesinin yetersiz olacağı ve bu konudaki çalışmaların bireylerin beslenme durumlarının değerlendirilmesi üzerine çok yoğunlaşmadıkları gözlenmiştir. Bu nedenle bu çalışmada MS’li bireylerin beslenme durumları detaylı olarak incelenmiş, planlanan tıbbi beslenme tedavisi uygulatılmış ve 12 hafta süresince izlenmiştir. Bu çalışma tasarımı, tıbbi beslenme tedavisine ek olarak verilen sinbiyotik desteğin tek başına verilen tıbbi beslenme tedavisine üstünlüğünün değerlendirilmesinde literatürdeki boşluğu dolduracak sonuçlar elde edilmesini

sağlamıştır. Bu çalışmada sinbiyotik/probiyotik tedavilerin tıbbi beslenme tedavisi ile beraber uygulanmasının, MS'li bireylerin vücut kompozisyonunda, serum LDL kolesterol, hemoglobin, hematokrit düzeylerinde ve EDSS puanlarında tek başına tıbbi beslenme tedavisine göre daha etkin sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Bu noktada kullanılan sinbiyotik desteğin prebiyotik ve probiyotik içeriklerinin önemi de göz önünde bulundurularak, MS'li bireylerin tedavisi için suş bazında tanımlanmış probiyotikler ile en iyi sinerjik etkiyi gösterecek prebiyotik kompozisyonların oluşturulmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* probiyotik ve fruktooligosakkarit, mikrokristalin selüloz prebiyotik kompozisyonu ile gözlenen olumlu sonuçların topluma genellenebilmesi ve/veya bu hasta grubunda daha etkili sinbiyotik kompozisyonların oluşturulması için randomize kontrollü çift kör yeni çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalarda MS'li bireylerin beslenme durumlarının değerlendirilmesi ve tıbbi beslenme tedavilerinin takibi için diyetisyenler multidisipliner araştırma ekibi içerisinde yer almalıdırlar.

7. KAYNAKLAR

1. Penesová A, Dean Z, Kollár B, Havranová A, Imrich R, Vlček M, ve ark. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiological Research*. 2018;67(4): 521-533
2. Jayasinghe M, Prathiraja O, Kayani AMA, Jena R, Caldera D, Silva MS, ve ark. The role of diet and gut microbiome in multiple sclerosis. *Cureus*. 2022;14(9): e28975.
3. Wahls TL. Dietary approaches to treating multiple sclerosis-related symptoms. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2022;33(3):605-20.
4. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Curr Nutr Rep*. 2018 Sep;7(3):150-160.
5. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, ve ark. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):234-40.
6. Bronzini M, Maglione A, Rosso R, Matta M, Masuzzo F, Rolla S, ve ark. Feeding the gut microbiome: impact on multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1176016.
7. Riccio P, Rossano R, Liuzzi GM. May diet and dietary supplements improve the wellness of multiple sclerosis patients? A molecular approach. *Autoimmune Dis*. 2011 Feb 24;2010:249842.
8. Altieri C, Speranza B, Corbo MR, Sinigaglia M, Bevilacqua A. Gut-microbiota, and multiple sclerosis: background, evidence, and perspectives. *Nutrients*. 2023;15(4):942.
9. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN neuro*. 2015;7(1):1759091414568185.
10. Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, Sintila S-A, Konstantinidou N, Boziki M, ve ark. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review. *Nutrients*. 2022;14(6):1150.
11. Langley MR, Triplet EM, Scarisbrick IA. Dietary influence on central nervous system myelin production, injury, and regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(7):165779.
12. Çetin B, Multipl Skleroz Hastalarında Grup Egzersizlerinin Yürüyüş, Plantar Basınç Dağılımı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. [Yüksek Lisans Tezi] Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2016.
13. Demiral Zeytin G, Relapsing Remitting Multiple Sklerozis Tanılı Hastalarda İrritabl Barsak Sendromu Sıklığı ve Atakla İlişkisi. [Tıpta Uzmanlık Tezi] İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütü Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2017.
14. Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*. 2009;277 (1):3-8.

15. Çitak G. Multiple Skleroz Hastalarında Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi] Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi; 2016.
16. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, ve ark. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. 2020;26(14):1816-21.
17. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (2020).
18. Ostolaza A, Corroza J, Ayuso T. Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102815.
19. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical features of late-onset multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102816.
20. Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *J Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
21. Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, Güldiken B, Özkan H, Yılmaz H, ve ark. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *J Balkan Medical Journal*. 2011;2011(2):193-126.
22. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of multiple sclerosis in the middle Black Sea region of Turkey and demographic characteristics of patients. *J Archives of Neuropsychiatry*. 2017;54(1):11-14.
23. Börü ÜT, Bilgiç AB, Köseoğlu Toksoy C, Yılmaz AY, Tasdemir M, Sensöz NP, ve ark. Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory. 2018;14(2):234-241.
24. Börü ÜT, Taşdemir M, Güler N, Ayık ED, Kumaş A, Yıldırım S, ve ark. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):231-235.
25. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *J Autoimmunity reviews*. 2010;9(5):A387-A394.
26. Robertson N, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston D. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *J Brain*. 1996;119(2):449-455.
27. Dede HÖ. Multiple Skleroz Hastalarında Ağrı, Uyku Kalitesi Ve Duygu Durumun Hastalığın Klinik Özellikleri İle İlişkisi. [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi; 2012.
28. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *J European neurology*. 2014;72(3-4):132-141.
29. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek İ, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and-DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *J Human immunology*. 1997;55(1):59-65.
30. Özbek M. Multiple Skleroz Hastalarının Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Strain Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi. [Tıpta Uzmanlık Tezi] Diyarbakir: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.

31. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *J Progress in neurobiology*. 1995;47(4-5):425-448.
32. Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *J Bmj*. 2005;330(7483):120.
33. Küçükali Cİ, Kürtüncü M, Çoban A, Çebi M, Tüzün E. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *J Neuromolecular medicine*. 2015;17(2):83-96.
34. Goodin DS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 3rd Edition. Amsterdam: Elsevier; 2014.
35. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *J Expert review of neurotherapeutics*. 2013;13(2):3-9.
36. Efendi H, Kuşçu DY, *Multipl Skleroz Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*, İstanbul: Gelanos Yayınevi; 2018.
37. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, ve ark. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
38. Kurtzke J. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability rating scale. *Neurology (Cleveland)*. 1983;33:1444-52.
39. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, ve ark. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *J Neurology*. 2014;83(3):278-86.
40. Battal FG. Atak Şüphesi İle Acil Servise Başvuran Multiple Skleroz Tanılı Hastaların Retrospektif Analizi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Ankara: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi; 2022.
41. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *J Current opinion in neurology*. 2018;31(3):233-43.
42. Buc M. New biological agents in the treatment of multiple sclerosis. *J Bratislavske lekarske listy*. 2018;119(4):191-7.
43. Türk Nöroloji Derneği. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2016.
44. Alphonsus, Khrisha B, Su Y, D'Arcy C. The effect of exercise, yoga and physiotherapy on the quality of life of people with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*. 2019; 43: 188–195.
45. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, ve ark. Health-related quality of life in multiple sclerosis Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2016; 86(15): 1417–1424.
46. Koçer E, Koçer A, Yaman M, Eryılmaz M, Ozdem S, Borü ÜT. Quality of life in multiple sclerosis patients: impact of depression and physical limitations?. *Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2011; 1(2): 63-67.

47. Wilski M, Gabryelski J, Broła W, Tomasz T. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Links to acceptance, coping strategies and disease severity. *Disability and health journal*. 2019; 12(4): 608–614.
48. Buhse M. The elderly person with multiple sclerosis: clinical implications for the increasing life-span. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2015; 47(6):333–339.
49. Lysandropoulos A, Havrdova E. ‘Hidden’ factors influencing quality of life in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22:28-33.
50. Coyle PK. Symptom management and lifestyle modifications in multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22(3):815-36.
51. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(6):375.
52. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *J Revue neurologique*. 2016;172(1):3-13.
53. Venasse M, Edwards T, Pilutti LA. Exploring Wellness Interventions in Progressive Multiple Sclerosis: an Evidence-Based Review. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(5):13.
54. Motl RW, Mowry EM, Ehde DM, LaRocca NG, Smith KE, Costello K, ve ark. Wellness and multiple sclerosis: The National MS Society establishes a Wellness Research Working Group and research priorities. *Mult Scler*. 2018; 24(3):262-7.
55. Fanara S, Aprile M, Iacono S, Schirò G, Bianchi A, Brighina F, ve ark. The role of nutritional lifestyle and physical activity in multiple sclerosis pathogenesis and management: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(11):3774.
56. Bulguroglu I, Guclu-Gunduz A, Yazici G, Ozkul C, Irkeç C, Nazliel B, ve ark. The effects of Mat Pilates and Reformer Pilates in patients with Multiple Sclerosis: A randomized controlled study. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(2):413-422.
57. Motl RW, Barstow EA, Blaylock S, Richardson E, Learmonth YC, Fifolt M. Promotion of exercise in multiple sclerosis through health care providers. *Exerc Sport Sci Rev*. 2018;46(2):105-11.
58. Erişkin İçin Kronik Hastalıklarda Fiziksel Aktivite Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1088, ANKARA, 2018.
59. Carrigan N, Dysch L, Salkovskis PM. The impact of health anxiety in Multiple Sclerosis: a replication and treatment case series. *Behav Cogn Psychother*. 2018;46(2):148-67.
60. Moravejolahkami AR, Paknahad Z, Chitsaz A, Hojjati Kermani MA, Borzoo-Isfahani M. Potential of modified Mediterranean diet to improve quality of life and fatigue severity in multiple sclerosis patients: a single-center randomized controlled trial. *International Journal of Food Properties*. 2020;23(1):1993-2004.
61. Mousavi-Shirazi-Fard Z, Mazloom Z, Izadi S, Fararouei M. The effects of modified anti-inflammatory diet on fatigue, quality of life, and inflammatory biomarkers in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a randomized clinical trial. *Int J Neurosci*. 2021;131(7):657-65.

62. Altowaijri G, Fryman A, Yadav V. Dietary interventions and multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17(3):28.
63. Lee JE, Titcomb TJ, Bisht B, Rubenstein LM, Louison R, Wahls TL. A modified MCT-based ketogenic diet increases plasma β -hydroxybutyrate but has less effect on fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis compared to a modified paleolithic diet: a waitlist-controlled, randomized pilot study. *Coll Nutr*.2021;J Am;40(1):13-25.
64. Anwar MJ, Alenezi SK, Alhowail AH. Molecular insights into the pathogenic impact of vitamin D deficiency in neurological disorders. *Biomed Pharmacother*.2023;162:114718.
65. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, ve ark. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Advances in nutrition*. 2017;8(3):463-72.
66. Watson PE, McDonald BW. Seasonal variation of nutrient intake in pregnancy: effects on infant measures and possible influence on diseases related to season of birth. *Eur J Clin Nutr*.2007;61(11):1271-80.
67. Cantoni C, Dorsett Y, Fontana L, Zhou Y, Piccio L. Effects of dietary restriction on gut microbiota and CNS autoimmunity. *Clin Immunol*.2022; 235:108575.
68. Riccio P. The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complementary therapies in medicine*. 2011;19(4):228-37.
69. El-Hakim Y, Bake S, Mani KK, Sohrabji F. Impact of intestinal disorders on central and peripheral nervous system diseases. *Neurobiol Dis*.2022;165:105627.
70. Barone M, Mendozzi L, D'amico F, Saresella M, Rampelli S, Piancone F, ve ark. Influence of a high-impact multidimensional rehabilitation program on the gut microbiota of patients with multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*.2021;22(13):7173.
71. Rasouli-Saravani A, Jahankhani K, Moradi S, Gorgani M, Shafaghat Z, Mirsanei Z, ve ark. Role of microbiota short-chain fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother*.2023;162:114620.
72. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, ve ark. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother*.2021;139:111661.
73. Farinotti M, Vacchi L, Simi S, Di Pietrantonj C, Brait L, Filippini G. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(12): CD004192.
74. Cunningham E, Dietetics. Are there evidence-based dietary interventions for multiple sclerosis? *J Acad Nutr Diet*.2013;113(7):1004.
75. Von Geldern G, Mowry EM. The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(12):678.
76. Penesova A, Vlcek M, Imrich R, Vernerova L, Marko A, Meskova M, ve ark. Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Metabolic brain disease*. 2015;30(4):895-901.

77. Andrade S, Nunes D, Dabur M, Ramalho MJ, Pereira MC, Loureiro JA. Therapeutic Potential of Natural Compounds in Neurodegenerative Diseases: Insights from Clinical Trials. *Pharmaceutics*.2023;15(1):212.
78. Sanchez JMS, DePaula-Silva AB, Libbey JE, Fujinami RS. Role of diet in regulating the gut microbiota and multiple sclerosis. *Clin Immunol*.2022;235:108379.
79. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, ve ark. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*.2010;67(5):618-24.
80. Lin D, Medeiros DM. The microbiome as a major function of the gastrointestinal tract and its implication in micronutrient metabolism and chronic diseases. *Nutr Res*.2023;112:30-45.
81. AlAmmar WA, Albeesh FH, Ibrahim LM, Algindan YY, Yamani LZ, Khattab RY. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutr Neurosci*.2021;24(7):569-79.
82. Saresella M, Mendozzi L, Rossi V, Mazzali F, Piancone F, LaRosa F, ve ark. Immunological and clinical effect of Diet Modulation of the gut Microbiome in Multiple sclerosis Patients: a Pilot study. *Front Immunol*.2017;8:1391.
83. Karataş E. Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi. [Doktora Tezi]. Ankara: T.C. Ankara Üniversitesi; 2022.
84. Swank RL. Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. *American Journal of Medical Sciences*. 1950;220:421-30.
85. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, ve ark. A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep*.2016;15(10):2136-46.
86. Moravejolahkami A, Chitsaz A. Mediterranean-style diet Co-supplemented with synbiotics improved quality of life, fatigue and disease activity in five secondary progressive multiple sclerosis patients. *Ann Med & Surg Case Rep: AMSCR*. 2019;2019(02).
87. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*.2015;18(3):125-36.
88. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, Cofield SS, Cutter G, Fox R, ve ark. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(1):e1-e11.
89. FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Joint FAO/WHO Expert Consultation Cordoba, Argentina; 2001. p. 1-34.
90. Askari G, Ghavami A, Shahdadian F, Moravejolahkami AR. Effect of synbiotics and probiotics supplementation on autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):3221-34.

- 91.** Salami M, Kouchaki E, Asemi Z, Tamtaji OR. How probiotic bacteria influence the motor and mental behaviors as well as immunological and oxidative biomarkers in multiple sclerosis? A double blind clinical trial. *Journal of Functional Foods*. 2019;52:8-13.
- 92.** Moravejolahkami AR, Paknahad Z, Chitsaz A. Dietary intake of energy and fiber in MS patients; an approach to prebiotics role. *Nutrition & Food Science*. 2019;49(6):1039-50.
- 93.** Moravejolahkami AR, Chitsaz A, Hassanzadeh A, Paknahad Z. Anti-inflammatory-antioxidant modifications and synbiotics improved health-related conditions in patients with progressive forms of multiple sclerosis: A single-center, randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2023;53:101794.
- 94.** Jhangi S, Gandhi R, Glanz B, Cook S, Nejad P, Ward D, ve ark. Increased Archaea species and changes with therapy in gut microbiome of multiple sclerosis subjects (S24. 001). *AAN Enterprises*; 2014.
- 95.** Blais Lecours P, Marsolais D, Cormier Y, Berberi M, Haché C, Bourdages R, et al. Increased prevalence of *Methanospiraeta stadtmanae* in inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):e87734.
- 96.** Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, ve ark. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *International journal of obesity*. 2012;36(6):817-25.
- 97.** Pellizoni FP, Leite AZ, Rodrigues NdC, Ubaiz MJ, Gonzaga MI, Takaoka NNC, ve ark. Detection of dysbiosis and increased intestinal permeability in brazilian patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(9):4621.
- 98.** Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut microbes*. 2017;8(6):607-15.
- 99.** Noguera-Navarro C, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Gut microbiota alterations and nutritional intervention in multiple sclerosis disease. *Food Reviews International*. 2023; 39(8):5279-5296.
- 100.** Rahimlou M, Hosseini SA, Majdinasab N, Haghighizadeh MH, Husain D. Effects of long-term administration of Multi-Strain Probiotic on circulating levels of BDNF, NGF, IL-6 and mental health in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutritional Neuroscience*. 2022;25(2):411-22.
- 101.** Kanik EA, Taşdelen B, Erdoğan S. Klinik Denemelerde Randomizasyon. *Marmara Medical Journal*. 2011;24(3).
- 102.** Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Archives of pharmacal research*. 2015;38:1345-50.

- 103.** International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision 2016 [Internet]. 2016 [cited 18.10.2023]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.
- 104.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs [Internet]. 2023 [cited 18.10.2023]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- 105.** BeBİS. Beslenme Bilgi Sistemi. 7.2 ed. İSTANBUL,2007.
- 106.** Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara, 2022.
- 107.** Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. Diyet El Kitabı. 2008;726:67-141.
- 108.** Krebs-Smith SM, Pannucci TE, Subar AF, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, ve ark. Update of the healthy eating index: HEI-2015. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2018;118(9):1591-602.
- 109.** Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, ve ark. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. PLoS One. 2012;7(8):e43134.
- 110.** Pehlivanoğlu EFÖ, Balcioğlu H, Ünlüoğlu İ. Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği'nin türkçe'ye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. Osmangazi Tıp Dergisi. 2020;42(2):160-4.
- 111.** Lohman TG, Roche AF, Martorell R. (Eds): Anthropometric standardization reference manual. Human kinetics books. 1988:55-68.
- 112.** A healthy lifestyle - WHO recommendations [Internet]. 2010 [cited 18.10.2023]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
- 113.** WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva,2008.
- 114.** Kılıç P, Pekcan G. Yetişkin Bireylerde El Kavrama Gücü Referans Değerleri. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2012;40(1):32-42.
- 115.** Joint FAO, WHO G. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Rome, 17-24 October 2001. 2004.
- 116.** Vickrey B, Hays R, Harooni R, Myers L, Ellison G. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Quality of life research. 1995;4(3):187-206.
- 117.** Idiman E, Uzunel F, Ozakbas S, Yozbatiran N, Oguz M, Callioglu B, ve ark. Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample. Journal of the neurological sciences. 2006;240(1-2):77-80.
- 118.** Hisli N. Beck depresyon envanterinin universite ogrencileri icin gecerlilik, guvenilirlik.(A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample). J Psychol. 1989;7:3-13.

119. Kılınç S, Torun F. Türkiye’de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri. *Dirim Tıp Gazetesi*. 2011;86(1):39-47.
120. Köseoglu M, Çelik RGG, Tütüncü M, Erbaş B. Multipl Skleroz’de Yaşam Kalitesi: Depresif Bulgular Fiziksel Özürlülük Kadar Etkili midir? *Dicle Tıp Dergisi*. 2020;47(3):712-9.
121. Karaağaç T, Eriman E, Doğan H, Bayramoğlu A. Multiple Skleroz Beslenme Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;8(2):48-58.
122. Fitzgerald K. Diet and disease modification in multiple sclerosis: A nutritional epidemiology perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):3.
123. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutritional neuroscience*. 2018;21(6):377-90.
124. Kumar N, Sahoo NK, Mehan S. The importance of gut-brain axis and use of probiotics as a treatment strategy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023; 71:104547..
125. Tankou SK, Regev K, Healy BC, Cox LM, Tjon E, Kivisakk P, ve ark. Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(1):58-63.
126. Rosche B, Wernecke K-D, Ohlraun S, Dörr J-M, Paul F. Trichuris suis ova in relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome (TRIOMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:1-6.
127. Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, Bahmani F, Kakhaki RD, Akbari E, ve ark. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition*. 2017;36(5):1245-9.
128. Tamtaji OR, Kouchaki E, Salami M, Aghadavod E, Akbari E, Tajabadi-Ebrahimi M, ve ark. 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. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017;36(8):660-5.
129. Fleming J, Isaak A, Lee J, Luzzio C, Carrithers M, Cook T, ve ark. Probiotic helminth administration in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(6):743-54.
130. Alp R, İlhan Alp S, Planci Y, Yapici Z, Boru TU. The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*. 2012;49(4).
131. Wang Y, Tian F, Fitzgerald KC, Naismith RT, Hyland M, Calabresi PA, ve ark. Socioeconomic status and race are correlated with affective symptoms in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;41:102010.
132. Bjørnevik K, Riise T, Cortese M, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, ve ark. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(1):104-11.

133. Pakdel M, Karin Hedström A, Bidkhor M, Hadei M, Kazemi Moghaddam V, Sarmadi M, ve ark. Do socioeconomic factors affect the prevalence of multiple sclerosis in Iran? *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019;140(5):328-35.
134. Bjørnevik K, Riise T, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, Kampman MT, ve ark. Level of education and multiple sclerosis risk over a 50-year period: Registry-based sibling study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(2):213-9.
135. Riise T, Kirkeleit J, Harald Aarseth J, Farbu E, Midgard R, Mygland Å, ve ark. Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(7):780-7.
136. AlJumah M, Bunyan R, Al Otaibi H, Al Towajri G, Karim A, Al Malik Y, ve ark. Rising prevalence of multiple sclerosis in Saudi Arabia, a descriptive study. *BMC neurology*. 2020;20:1-7.
137. Kamanli B. Multiple Sklerozlu Bireylerde Akdeniz Diyetinin Bazi Biyokimyasal Bulgular ve Yaşam Kalitesine Etkisi. [Doktora Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2022.
138. Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Antozzi C, Brambilla L, Confalonieri P, ve ark. Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002–2011 literature. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2013;36(2):105-11.
139. Schiavolin S, Giovannetti AM, Leonardi M, Brenna G, Brambilla L, Confalonieri P, ve ark. Multiple Sclerosis Questionnaire for Job Difficulties (MSQ-Job): definition of the cut-off score. *Neurological Sciences*. 2016;37:777-80.
140. Renner A, Baetge SJ, Filser M, Penner I-K. Working ability in individuals with different disease courses of multiple sclerosis: Factors beyond physical impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;46:102559.
141. Roessler RT, Rumrill Jr PD, Li J, Leslie MJ. Predictors of differential employment statuses of adults with multiple sclerosis. *Journal of Vocational Rehabilitation*. 2015;42(2):141-52.
142. Gerhard L, Dorstyn DS, Murphy G, Roberts RM. Neurological, physical and sociodemographic correlates of employment in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Journal of health psychology*. 2020;25(1):92-104.
143. Fırat YE, Akçalı A, Geyik S, Çomruk G, Cengiz EK, Erten M. Multipl Skleroz Hastalarında Sigaranın Yorgunluk ve Depresyon ile İlişkisi. *The Turkish Journal of Neurology*. 2021;27(3):289-94.
144. Gedizlioğlu M, Çe P, Ekmen D. Cigarette Smoking in Multiple Sclerosis and Its Impact on the Disability. *Turk J Neurol*. 2010; 16(1): 27-30.
145. Dişsiz M, Kizilkaya-Beji N, Yeşiltepe-Oskay Ü. Multiple sklerozun kadının cinsel yaşamı üzerine etkisi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2013;15(1):1-10.
146. Ozakbas S, Turkoglu R, Tamam Y, Terzi M, Taskapilioglu O, Yucesan C, ve ark. Prevalence of and risk factors for cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: multi-center, controlled trial. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;22:70-6.

147. Zhu T, Ye X, Zhang T, Lin Z, Shi W, Wei X, ve ark. Association between alcohol consumption and multiple sclerosis: a meta-analysis of observational studies. *Neurological Sciences*. 2015;36:1543-50.
148. Massa J, O'reilly E, Munger K, Ascherio A. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(1):53-8.
149. Fahim M, Zadeh AR, Shoureshi P, Ghadimi K, Cheshmavar M, Sheikhinia N, ve ark. Alcohol and multiple sclerosis: an immune system-based review. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*. 2020;12(2):58.
150. Wang YJ, Li R, Yan JW, Wan YN, Tao JH, Chen B, ve ark. The epidemiology of alcohol consumption and multiple sclerosis: a review. *Neurological Sciences*. 2015;36:189-96.
151. Pehlivan M, Kürtüncü M, Yargıç İ, Tüzün E. Increased alcohol consumption rates of multiple sclerosis patients and their parents. *The American journal on addictions*. 2011;20(5):488-9.
152. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and behavior*. 2015;5(9):e00362.
153. Jia D, Zhang Y, Yang C. The incidence and prevalence, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis in China: a narrative review. *Neurological Sciences*. 2022;43(8):4695-700.
154. Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Australian Journal of General Practice*. 2022;51(4):199-206.
155. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33.
156. Ehtesham N, Rafie MZ, Mosallaei M. The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*. 2021;21:1-16.
157. Steenhof M, Stenager E, Nielsen NM, Kyvik K, Möller S, Hertz JM. Familial multiple sclerosis patients have a shorter delay in diagnosis than sporadic cases. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;32:97-102.
158. Salehi Z, Almasi-Hashiani A, Sahraian MA, Eskandarieh S. Epidemiology of familial multiple sclerosis: A population-based study in Tehran during 1999–2018. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;43:102178.
159. AlJumah M, Otaibi HA, Al Towaijri G, Hassan A, Kareem A, Kalakatawi M, ve ark. Familial aggregation of multiple sclerosis: results from the national registry of the disease in Saudi Arabia. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Oct 12;6(4):2055217320960499.
160. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;20:43-7.

161. Sadovnick D. The place of environmental factors in multiple sclerosis: genes, environment and the interactions thereof in the etiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique*. 2019;175(10):593-6.
162. Parks NE, Andreou P, Marrie RA, Fisk JD, Bhan V, Kirkland SA. Comorbidity and persistence of disease-modifying therapy use in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;56:103249.
163. Ciampi E, Uribe-San-Martin R, Soler B, Molnar K, Reyes D, Keller K, ve ark. Prevalence of comorbidities in Multiple Sclerosis and impact on physical disability according to disease phenotypes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;46:102565.
164. Lo LMP, Taylor BV, Winzenberg T, Palmer AJ, Blizzard L, Hussain MA, ve ark. Comorbidity patterns in people with multiple sclerosis: a latent class analysis of the Australian multiple sclerosis longitudinal study. *European Journal of Neurology*. 2021;28(7):2269-79.
165. Goudarzi MH, Eadie MJ, Hollingworth SA. Disease modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: use and costs in Australia (1996-2019). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;50:102835.
166. Tryfonos C, Mantzorou M, Fotiou D, Vrizas M, Vadikolias K, Pavlidou E, ve ark. Dietary supplements on controlling multiple sclerosis symptoms and relapses: current clinical evidence and future perspectives. *Medicines*. 2019;6(3):95.
167. Evans E, Piccio L, Cross AH. Use of vitamins and dietary supplements by patients with multiple sclerosis: a review. *Jama Neurology*. 2018;75(8):1013-21.
168. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, ve ark. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition*. 2018;37(1):354-96.
169. Venasse M, Gauthier A, Giroux I, Pilutti LA. Dietary intake and characteristics in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;56:103237.
170. Atuk Kahraman T, Yılmaz M, Yetkin MF, Mirza M. The nutritional status of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients compared to that of healthy people: a Turkish hospital-based study. *Nutritional Neuroscience*. 2022;25(11):2279-87.
171. Suliga E, Broła W, Sobaś K, Cieśła E, Jasińska E, Gołuch K, ve ark. Dietary patterns and metabolic disorders in polish adults with multiple sclerosis. *Nutrients*. 2022;14(9):1927.
172. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting. *Nutrients*. 2019;11(4):719.
173. Muff C, Reinhardt JD, Erbel R, Dragano N, Moebus S, Möhlenkamp S, ve ark. Who is at risk of irregular meal intake? Results from a population-based study. *Journal of Public Health*. 2011;19:453-62.
174. Afifi ZE, Shehata RI, El Sayed AF, Hammad ESM, Salem MR. Nutritional status of multiple sclerosis (MS) patients attending Kasr Alainy MS unit: an

exploratory cross-sectional study. *Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2021;96(1):1-9.

175. Goodman S, Gulick EE. Dietary practices of people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*. 2008;10(2):47-57.

176. İnbaşı EG. Ataklarla Seyreden Multiple Skleroz (MS) Hastalarında Yorgunluk, Duygusal İştah ve Beslenme Alışkanlıkları ile Depresyon Durumunun Değerlendirilmesi. [Doktora Tezi].Ankara: T.C. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi;2020.

177. Russell RD, Black LJ, Begley A. Nutrition education programs for adults with neurological diseases are lacking: a scoping review. *Nutrients*. 2022;14(8):1577.

178. Russell RD, Black LJ, Begley A. Navigating dietary advice for multiple sclerosis. *Health Expectations*. 2021;24(3):853-62.

179. Russell R, Black L, Begley A. The unresolved role of the neurologist in providing dietary advice to people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;44:102304.

180. Guerrero Aznar MD, Villanueva Guerrero MD, Cordero Ramos J, Eichau Madueño S, Morales Bravo M, López Ruiz R, ve ark. Efficacy of diet on fatigue, quality of life and disability status in multiple sclerosis patients: rapid review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC neurology*. 2022;22(1):1-16.

181. Russell RD, Black LJ, Sherrieff JL, Begley A. Dietary responses to a multiple sclerosis diagnosis: a qualitative study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(4):601-8.

182. Titcomb TJ, Bostick M, Obeidat AZ. Opinion: The role of the registered dietitian nutritionist in multiple sclerosis care in the United States. *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1068358.

183. Russell RD, Langer-Gould A, Gonzales E, Smith JB, Brennan V, Pereira G, ve ark. Obesity, dieting, and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;39:101889.

184. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, Cofield SS, Cutter G, Fox RJ, ve ark. A survey of dietary characteristics in a large population of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;22:12-8.

185. Armon-Omer A, Waldman C, Simaan N, Neuman H, Tamir S, Shahien R. New insights on the nutrition status and antioxidant capacity in multiple sclerosis patients. *Nutrients*. 2019;11(2):427.

186. Saka M, Saka M, Koseler E, Metin S, Bilen S, Aslanyavrusu M, ve ark. Nutritional status and anthropometric measurements of patients with multiple sclerosis. *Saudi Med J*. 2012;33(2):160-6.

187. Balto JM, Ensari I, Hubbard EA, Khan N, Barnes JL, Motl RW. Individual and co-occurring SNAP risk factors: smoking, nutrition, alcohol consumption, and physical activity in people with multiple sclerosis. *International journal of MS care*. 2016;18(6):298-304.

- 188.** Masullo L, Papas MA, Cotugna N, Baker S, Mahoney L, Trabulsi J. Complementary and alternative medicine use and nutrient intake among individuals with multiple sclerosis in the United States. *Journal of community health*. 2015;40:153-60.
- 189.** Bitarafan S, Harirchian M-H, Nafissi S, Sahraian M-A, Togha M, Siassi F, ve ark. Dietary intake of nutrients and its correlation with fatigue in multiple sclerosis patients. *Iranian journal of neurology*. 2014;13(1):28.
- 190.** Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, ve ark. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2021;61(18):3066-90.
- 191.** Uygun S. Multipl Skleroz Hastalarında Akdeniz Diyetine Uyumun Yaşam Kalitesi Ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi [Yüksek Lisans]. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2021.
- 192.** Farzinmehr S, Hosseini S, Kamali H, Moghadasi AN, Poursadeghfard M, Sharifi MH. Association of self-reported adherence to the Mediterranean diet with anthropometric indices, comorbidities, and degree of disability in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;66:104060.
- 193.** Black LJ, Rowley C, Sherriff J, Pereira G, Ponsonby A-L, Lucas RM. A healthy dietary pattern associates with a lower risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(11):1514-25.
- 194.** Casey B, Coote S, Hayes S, Gallagher S. Changing physical activity behavior in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018;99(10):2059-75.
- 195.** Casey B, Coote S, Galvin R, Donnelly A. Objective physical activity levels in people with multiple sclerosis: meta-analysis. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018;28(9):1960-9.
- 196.** Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(12):1459-69.
- 197.** Baird JF, Cederberg KL, Sikes EM, Silveira SL, Jeng B, Sasaki JE, et al. Physical activity and walking performance across the lifespan among adults with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;35:36-41.
- 198.** Jeng B, Motl RW. No association between body composition and walking outcomes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;68:104242.
- 199.** Cozart J, Bruce A, Shook R, Befort C, Siengsukon C, Simon S, ve ark. Body Metrics are Associated With Clinical, Free-Living, And Self-Report Measures Of Mobility in A Cohort of Adults with Obesity and Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;79:105010.
- 200.** Mogiłko N, Malgorzewicz S. Prevalence of poor nutrition status in multiple sclerosis patients assessed by different diagnostic tools. *Acta Biochimica Polonica*. 2023;70(2):343-5.

- 201.** Baynard T, Hilgenkamp TI, Schroeder EC, Motl RW, Fernhall B. Measures of adiposity differentially correlate with C-reactive protein among persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;25:1-4.
- 202.** Aljehani MN, Alshehri ZI, Alharbi FA, Balbaid YT, Wali AM, Alotaibi AA. Corrected: Association Between Body Mass Index and Response to Disease-Modifying Therapies in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis at King Abdulaziz University Hospital: A Retrospective Study. *Cureus*.2022; 15(1):c88.
- 203.** Fitzgerald KC, Salter A, Tyry T, Fox RJ, Cutter G, Marrie RA. Measures of general and abdominal obesity and disability severity in a large population of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(8):976-86.
- 204.** Pinhas-Hamiel O, Livne M, Harari G, Achiron A. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in multiple sclerosis patients with significant disability. *European journal of neurology*. 2015;22(9):1275-9.
- 205.** Matusik E, Durmala J, Ksciuk B, Matusik P. Body Composition in Multiple Sclerosis Patients and Its Relationship to the Disability Level, Disease Duration and Glucocorticoid Therapy. *Nutrients*. 2022;14(20):4249.
- 206.** Wingo BC, Young H-J, Motl RW. Body composition differences between adults with multiple sclerosis and BMI-matched controls without MS. *Disability and health journal*. 2018;11(2):243-8.
- 207.** Livne-Margolin M, Tokatly Latzer I, Pinhas-Hamiel O, Harari G, Achiron A. Bodyweight Measures and Lifestyle Habits in Individuals with Multiple Sclerosis and Moderate to Severe Disability. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(10):2083.
- 208.** Kaya S. Multipl Skleroz Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Probiyotik Takviyesinin Metabolik, Fonksiyonel ve Psikolojik Duruma Etkisi. Samsun: T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi;2019.
- 209.** Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. *Nutrients*. 2020;12(1):222.
- 210.** De la Rubia Ortí JE, Platero JL, Benlloch M, Franco-Martinez L, Tvarijonaviciute A, Escribá-Alepuz J, ve ark. Role of haptoglobin as a marker of muscular improvement in patients with multiple sclerosis after administration of epigallocatechin gallate and increase of beta-hydroxybutyrate in the blood: A pilot study. *Biomolecules*. 2021;11(5):617.
- 211.** Formica C, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcified tissue international*. 1997;61:129-33.
- 212.** Doğan G, Köksal E. Yaşlıda Malnütrisyon ve Değerlendirilmesinde Antropometrik ve Laboratuvar Yöntemler. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;10(1):73-84.
- 213.** Newsome SD, von Geldern G, Shou H, Baynes M, Marasigan RE, Calabresi PA, ve ark. Longitudinal assessment of hand function in individuals with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;32:107-13.

214. Solaro C, Di Giovanni R, Grange E, Mueller M, Messmer Uccelli M, Bertoni R, ve ark. Box and block test, hand grip strength and nine-hole peg test: correlations between three upper limb objective measures in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2020;27(12):2523-30.
215. Webster A, Poyade M, Rooney S, Paul L. Upper limb rehabilitation interventions using virtual reality for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;47:102610.
216. Prokopidis K, Giannos P, Kirwan R, Ispoglou T, Galli F, Witard OC, ve ark. Impact of probiotics on muscle mass, muscle strength and lean mass: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2023;14(1):30-44.
217. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D, Havrdova E, Qu J, Shyh G, ve ark. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- β treated patients following the first demyelinating event. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(11):1186-91.
218. Chenard CA, Rubenstein LM, Snetselaar LG, Wahls TL. Nutrient composition comparison between the low saturated fat swank diet for multiple sclerosis and healthy US-style eating pattern. *Nutrients*. 2019;11(3):616.
219. Tettey P, Simpson S, Taylor B, Ponsonby A-L, Lucas RM, Dwyer T, et al. An adverse lipid profile and increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(5):395-401.
220. Ryan JJ, Hanes DA, Schafer MB, Mikolai J, Zwickey H. Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: a single-arm, open-label pilot study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2015;21(5):288-93.
221. Derosa G, Colletti A, Maffioli P, D'Angelo A, Lupi A, Zito GB, ve ark. Lipid-lowering nutraceuticals update on scientific evidence. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2020;21(11):845-59.
222. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2015;94(43).
223. Sun K, Liu Z, Wang H. The effect of probiotics on the serum lipid levels in non-obese healthy adults with hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*. 2022;39(1):157-70.
224. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura H-o, Mochizuki M. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139795.
225. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PloS one*. 2017;12(6):e0178868.
226. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL# 3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity,

inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:348959.

227. Çipil H, Demircioğlu S. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2016;7(3):34-7.

228. Koudriavtseva T, Renna R, Plantone D, Mandoj C, Piattella MC, Giannarelli D. Association between anemia and multiple sclerosis. *European Neurology*. 2015;73(3-4):233-7.

229. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(1):40-50.

230. Zakrzewska Z, Zawartka A, Schab M, Martyniak A, Skoczeń S, Tomasik PJ, ve ark. Prebiotics, probiotics, and postbiotics in the prevention and treatment of anemia. *Microorganisms*. 2022;10(7):1330.

231. Fikri B, Ridha NR, Putri SH, Salekede SB, Juliaty A, Tanjung C, ve ark. Effects of probiotics on immunity and iron homeostasis: A mini-review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022;49:24-7.

232. Altun H, Yıldız E. Prebiyotikler ve Probiyotiklerin Diyabet ile İlişkisi. *Türk J Life Sci*. 2017;11:63-70.

233. Jiang J, Chu C, Wu C, Wang C, Zhang C, Li T, ve ark. Efficacy of probiotics in multiple sclerosis: A systematic review of preclinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & Function*. 2021;12(6):2354-77.

234. LeVine SM. Albumin and multiple sclerosis. *BMC neurology*. 2016;16(1):1-12.

235. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, ve ark. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: a prospective study. *The American journal of medicine*. 2020;133(6):713-22. e7.

236. Oliveira SR, Kallaur AP, Reiche EM, Kaimen-Maciel DR, Panis C, Lozovoy MAB, ve ark. Albumin and protein oxidation are predictors that differentiate relapsing-remitting from progressive clinical forms of multiple sclerosis. *Molecular neurobiology*. 2017;54:2961-8.

237. Kaźmierczak-Siedlecka K, Folwarski M, Ruszkowski J, Skonieczna-Żydecka K, Szafranski W, Makarewicz W. Effects of 4 weeks of *Lactobacillus plantarum* 299v supplementation on nutritional status, enteral nutrition tolerance, and quality of life in cancer patients receiving home enteral nutrition—a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2020;24(18).

238. Akram K, Ali T, Hassan R, Moosaalreza T. Effect of synbiotic supplementation on serum systemic inflammatory marker and serum albumin in patients admitted to ICU. *J Prob Health*. 2017;5(176):2.

239. Maslennikov R, Efremova I, Ivashkin V, Zharkova M, Poluektova E, Shirokova E, ve ark. Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications associated with cirrhosis: A pilot randomized controlled trial. *World Journal of Hepatology*. 2022;14(8):1667.

- 240.** Özmutaf M. Multipl Skleroz Hastalığında Beslenme ve Beslenme Sorunları: Geleneksel Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*. 2022;7(3):909-18.
- 241** Dziedzic A, Saluk J. Probiotics and commensal gut microbiota as the effective alternative therapy for multiple sclerosis patients treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):14478.
- 242.** Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;51:102904.
- 243.** Goh KK, Liu YW, Kuo PH, Chung YCE, Lu ML, Chen CH. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry research*. 2019;282:112568.



8. EKLER

EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Onayı

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Skleroz Hastalarında Diyet Ve Sinbiyotik Kullanımının Hastalığa Ve Hastanın Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-434

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.10.2020	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	26.10.2020	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	26.10.2020	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		25.000 TL Araştırma Bütçesi TÜBİTAK'a Başvurulacaktır. (26.10.2020 vers:02)
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020-25-	Tarih: 21.12.2020		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	I.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	I.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Gülşay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Murat EKİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Mehmet HURŞİTOĞLU	İç Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Özkan TUM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Cengiz KIZILABDULLAH	Sivil Vatandaş	Diatest Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLINİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI	Multiple Skleroz Hastalarında Diyet Ve Sinbiyotik Kullanımının Hastalığa Ve Hastanın Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL NO	2017-434

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURUL ADI	BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRES	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	gulnur.yilmaz2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/PROJE BAŞLI	Doç.Dr.Aysun SOYSAL	
	ARAŞTIRMACI	Yardımcı Araştırmacı; Uz. Dyt. Hülya OĞUR, Doç. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER, Uz. Dr. Hande SARIAHMETOĞLU	
	UNVANI/ADI/POZ. GÖR.		
	KOORDİNATÖR/SÖRÜMLÜ ARAŞTIRMA/ÇİFTİN UZMANLIK ALANI	Nöroloji	
	KOORDİNATÖR/PROJE BAŞLI ARAŞTIRMA/ÇİFTİN UZMANLIK ALANI	Bakırköy Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
	UNVANI/ADI/POZ. GÖR.		
	DESTEK RAKAMI	25.000 TL Araştırma Bütçesi TÜBİTAK'a Başvurulacaktır.	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/POZ. GÖR.		
	(TÜBİTAK vb. gibi kurumlardan destek alınmıştır)		
	DESTEK KURUMUNUN ADI		
	ARAŞTIRMANIN FAZ VE YÖNÜ	FAZ 1	☐
		FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐
		FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐
		İlaç dışı klinik araştırma	☒
		Diğer ise belirtiniz: İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA (Gıda takviyeleri ile yapılan klinik araştırma)	
	ARAŞTIRMA YAKLAŞIMI	TEK MERKEZ	☒
		ÇOK MERKEZLİ	☐
		ULUSAL	☐
		ULUSLARARASI	☐

Etik Kurul Başkanının
 Unvanı/Adı/Soyadı: Uz. Dr. Gülşüm Oya Hergünel
 İmza:

Not: Etik kurul başkanının imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.11.01-355168
Konu : Klinik Araştırma [18-AKD-153]

NORMAL
26.02.2021

Sayın Doç. Dr. Aysun SOYSAL
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği
İSTANBUL

- İlgi : a) Kurum evrak kayıt 24.09.2018 tarih, E.263706 evrak sayılı başvurunuz.
b) Kurum evrak kayıt 19.02.2020 tarih, E.92069 evrak sayılı başvurunuz.
c) Kurum evrak kayıt 28.01.2021 tarih, E.681111 evrak sayılı başvurunuz.
ç) Kurum evrak kayıt 11.02.2021 tarih, E.708431 evrak sayılı başvurunuz.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Multiple skleroz hastalarında diyet ve sinbiyotik kullanımının hastalığa ve hastanın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi.
Protokol Kodu:	-
Koordinatör:	Doç. Dr. Aysun SOYSAL
Koordinatör Merkez:	Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği / İSTANBUL
Destekleyici:	-
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi:	-
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi KAEEK
(TÜBİTAK-BAP) Proje Yürütücüsü:	-

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı" ve "Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili Etik Kurul'a bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması, Gönüllülerden alınacak

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: YnÜyZ1AsQ3NRM0FyZmc3S3k0SHY3

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>

Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	26.10.2020	02
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	26.10.2020	02
Olgu Rapor Formu	26.10.2020	02
Bütçe	26.10.2020	
Etik Kurul Kararı	21.12.2020	2020-25-01

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı



EK-2: Tez Çalışması Orjinallik Raporu



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Hülya Oğur
 Ödev başlığı: Multiple skleroz hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve sin...
 Gönderi Başlığı: Multiple skleroz hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ve sin...
 Dosya adı: Hulya_Ogur_Turnitin_final.docx
 Dosya boyutu: 613.98K
 Sayfa sayısı: 159
 Kelime sayısı: 42,826
 Karakter sayısı: 294,184
 Gönderim Tarihi: 29-Kas-2023 08:11ÖÖ (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 2241670736



Multiple skleroz hastalarında diyet ve simbiyotik kullanımının hastalığa ve hastanın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 12	% 3	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

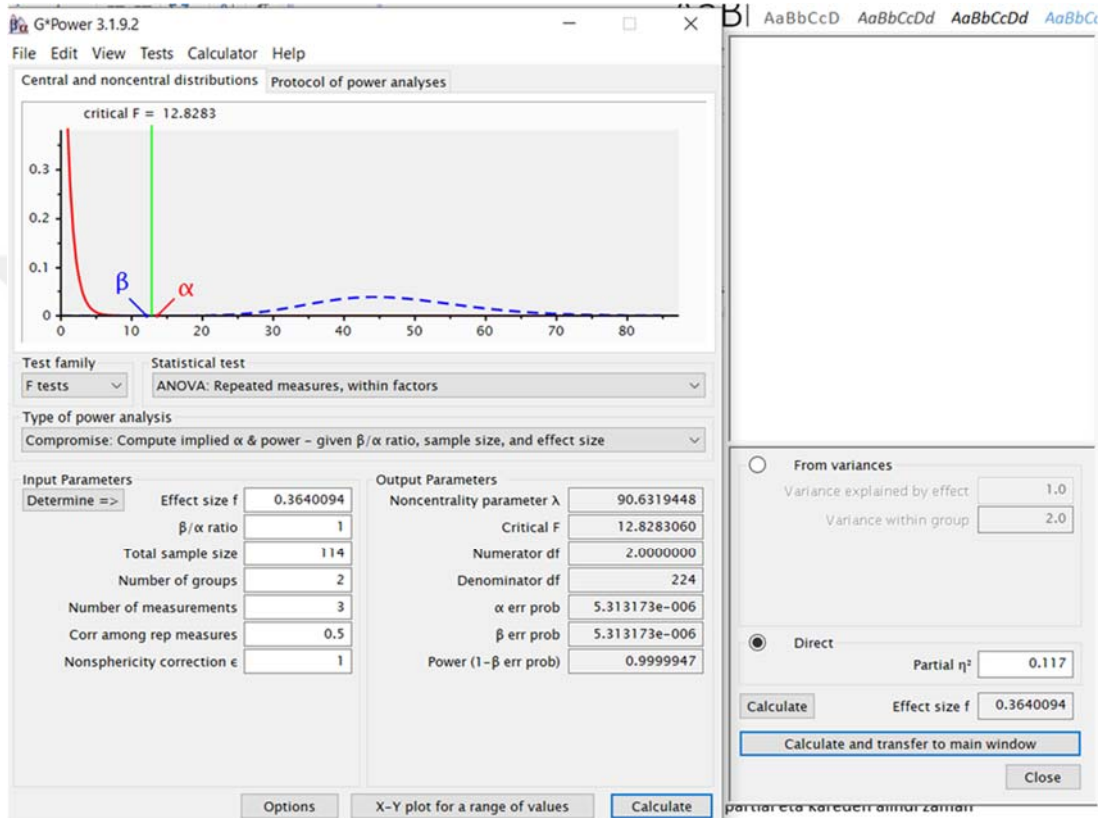
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

dspace.baskent.edu.tr:8080

EK-3: Çalışma Örnekleme için Hesaplanan Güç Analizi Raporu

Effect size 0.117 iken; bu spssde repeated anova yapılırken hesaplanan partial eta kareden alındı grup faktörünü test ederken;

Araştırma için gerekli örneklem seçimi mevcut verilerin değerlendirmesi ile G-power 3.1.9.2 programıyla $\alpha=0,05$ ve etki büyüklüğü 0,117 alınarak F testi için yapılmış olup, toplam örnek için $1-\beta=0,99$ güç elde edilmiştir.



EK-4: Çalışmada Kullanılan Anket Formu ve Çalışma Günlüğü İçeriği**OLGU RAPOR FORMU**

26.10.2020

Gönüllü Kodu:.....

VERSİYON NO:2

Hastanın “**Multiple Skleroz (MS) Hastalarında Diyet ve Sinbiyotik Kullanımının Hastalığa Ve Hastanın Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi**” isimli çalışmaya katılması uygundur.

HEKİM (KAŞE-**İMZA)****ANKET FORMU (İLK GÖRÜŞMEDE DOLDURULACAKTIR)****A. GENEL BİLGİLER**

1. Doğum Tarihi:	Yaş (Yıl):
2. Eğitim Durumunuz:	
a. Okur yazar	b. İlkokul c. Ortaokul d. Lise e. Üniversite
3. Eğitim süresi:..... Yıl	
4. Medeni hali:	a. Evli b. Bekâr
5. Mesleğiniz:	
a. Ev kadını	b. Memur c. İşçi d. Serbest meslek e. Diğer (.....)

B.GENEL SAĞLIK DURUMU VE HASTALIĞA ÖZGÜ BİLGİLER

6. MS tanısı doktor tarafından ne zaman konuldu? yıl önce
7. Tedaviniz ne zamandır devam etmektedir? yıldır tedavi görmekteyim.
8. Ailede MS öyküsü: a. Var (yakınlık derecesi:.....) b. Yok
9. Son iki yılda kaç atak geçirdiniz: kez atak geçirdim.
10. MS dışında doktor tarafından tanısı konmuş başka bir hastalığınız var mı? a. Evet b. Hayır (14. Soruya geçiniz)
11. Cevabınız “evet” ise doktor tarafından tanısı konmuş diğer sağlık sorunlarınız nelerdir? • Şişmanlık • Kalp damar hastalıkları • Ülser gastrit • Diyabetes mellitus • Hipertansiyon • Böbrek hastalıkları • Reflü • Anemi • Karaciğersafrakesesi hastalıkları • Hiperlipidemi • Diğer.....
12. MS ile ilgili şuanda kullanmakta olduğunuz ilaçlar nelerdir?

İlaç adı	Kullanım süresi	Miktarı (mg/adet)	İlaç adı	Kullanım süresi	Miktarı (mg/adet)

13. MS için kullandığınız ilaçlar dışında kullanılan ilaçlar nelerdir?

İlaç adı	Kullanım süresi	Miktarı (mg/adet)	İlaç adı	Kullanım süresi	Miktarı (mg/adet)

--

14. Son bir ay içinde vitamin mineral ya da besin desteği kullandınız mı?

Vit/min/besin desteği adı	Kullanım süresi	Miktarı (mg/adet)	Vit/min/besin desteği adı	Kullanım süresi	Miktarı

--

BESLENME DURUMU VE ALIŞKANLIKLARINA AİT BİLGİLER

15. Hastalık tanısı koyulduktan sonra herhangi bir yiyeceğe karşı intolerans ya da alerji gelişti mi?

a. Evet (hastalıktan sonra.....tüketemiyorum)
b. Hayır (19. Soruya geçiniz)

16. Sigara kullanıyormusunuz?

a. Evet (.....Adet/Gün,Ay,Yıl)	b. Hayır	c. Bıraktım
* Kaç yıldır sigara içiyorsunuz?.....yıl		
* *Kaç yıl sigara içtiniz? yıl		

17. Alkol kullanıyor musunuz?

1.Hayır	2.Evet (süre:.....)
Cevabınız “evet” ise;	

ALKOL TÜRÜ	MİKTAR	SIKLIK (GÜN/HAFTA/AY)
Bira		
Şarap		
Rakı		
Diğer		

18. Günde kaç öğün yemek yersiniz? ana.....ara

19. Ana öğünlerinizi atlar mısınız?

1.Evet (öğün adı:.....) 2.Hayır 3. Bazen(öğün adı:.....)

20. Öğün atlama nedeniniz nedir?

1. Zaman yetersizliği	2. Canı istemiyor, iştahsız	3. Üşeniyor
4. Alışkanlığı yok	5. Diğer	

21. Şimdiye kadar herhangi bir konuda beslenme eğitimi aldınız mı?

1. Evet (kimden.....)
2. Hayır

22. Hastalığınızla ilgili bir diyet uyguluyor musunuz? (doktor, diyetisyen tarafından önerilen)

1. Evet (.....)
2.Hayır

23. Çatal, bıçak vs kullanımında zorluk çekiyor musunuz?

1. Evet (Belirtiniz.....)	2. Hayır
---------------------------	----------

24. Son 6 ayda vücut ağırlığınızda bir değişim oldu mu?

1. Evet arttı/.....azaldı
2. Hayır
25. MS tanısı konulduktan sonra besin tüketiminizde herhangi bir değişiklik yaptınız mı?
1.Evet
Açıklayınız
.....
.....
2.Hayır
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE EL KAVRAMA GÜCÜ
Antropometrik Ölçümler: 1. Hafta 6. Hafta 12. Hafta
Ağırlık (kg)
Boy (cm)
Bel Çevresi (cm)
Kalça Çevresi (cm)
Bel Kalça Oranı
Üst Orta Kol Çevresi (cm)
Üst Orta Kol Kas Çevresi (cm)
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (cm)
El kavrama gücü
1. hafta 6. hafta 12. hafta
1. 2. 3. 1. 2. 3. 1. 2. 3.
ölçüm ölçüm ölçüm ölçüm ölçüm ölçüm ölçüm ölçüm ölçüm
Sağ el
Sol el
ortalama
BİYOKİMYASAL BULGULAR SONUÇ FORMU:
1. Hafta 6. hafta 12. hafta
Glikoz
Açlık İnsülini
T. Kolesterol
LDL
HDL
TG
ALT
AST
Albümin
Kreatinin
CRP
Hemogloblin
Hematokrit
EDSS SKORU

AKDENİZ DİYETİ UYUM ÖLÇEĞİ

(Her İzlem İçin Çalışma Günlüğünde Yer Alacaktır)

	1. hafta		6. hafta		12. hafta	
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Mutfakta yağ olarak daha çok zeytinyağı kullanımı						
Günde 4 yemek kaşığı veya daha fazla zeytinyağı tüketilmesi,						
Günce 2 porsiyon veya daha fazla sebze tüketilmesi (≥1 porsiyon çiğ ya da salata olarak)						
Günde 3 porsiyon veya daha fazla meyve tüketilmesi						
Günde bir porsiyondan daha az kırmızı et, hamburger, etli yemek ya da et ürünleri (salam, sosis vb) tüketilmesi						
Günde bir porsiyondan daha az tereyağı, margarin ya da krema tüketilmesi						
Günde bir porsiyondan daha az şekerli veya gazlı içecek tüketilmesi						
Haftada 7 kadeh veya daha fazla şarap tüketilmesi						
Haftada 3 porsiyon veya daha fazla kurubaklagillerin tüketilmesi						
Haftada 3 porsiyon veya daha fazla balık ya da kabuklu deniz ürünlerinin tüketilmesi						
Haftada 3 kezden daha az ev yapımı olmayan kek, kurabiye, bisküvi, muhallebi gibi tatlı veya hamur işleri (poğaç, börek vb.) Tüketilmesi						
Haftada 3 porsiyon veya daha fazla yağlı tohumlar (yer fıstığı dahil) tüketilmesi						
,kırmızı et (dana/koyun/kuzu eti, sucuk, sosis, köfte vb) yerine beyaz et (hindi/tavuk eti) tüketiminin tercih edilmesi						
Haftada 2 porsiyon veya daha fazla sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerin zeytinyağı, domates veya salça, soğan, sarmısak/pırasa eklenerek hazırlanan sos ile tüketilmesi						
SKOR						

MULTİPLE SKLEROZ YAŞAM KALİTESİ (MSYK)-54 ENSTRÜMANI
(Her İzlem İçin Çalışma Günlüğünde Yer Alacaktır)

Bu sorular sizin sağlığını ve aktivitelerinizi sorgulamaktadır. Her bir soruya aşağıdaki rakamlardan (1,2,3,4,...) birini işaretleyerek cevap veriniz. Eğer soruların cevabından emin değilseniz, lütfen verebileceğiniz en iyi cevabı verin ve cevaba ait açıklamayı köşesine yazınız. Formun okunması veya işaretlenmesinde yardıma ihtiyacınız olduğunda, lütfen yardım istemekten çekinmeyin.

1. Genel sağlığınız hakkında neler söyleyebilirsiniz? (bir rakamı işaretleyin)

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Biraz iyi	4
Kötü	5
2. Bir yıl öncesi ile kıyasladığınızda şimdiki sağlık durumunuzu genel olarak nasıl değerlendirirsiniz? (bir rakamı işaretleyin)

Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha iyi	1
Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha iyi	2
Hemen hemen aynı	3
Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha kötü	4
Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha kötü	5

3-12. Aşağıdaki sorular tipik olarak gün içinde yapabileceğiniz aktivitelerle ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri yapmanızı kısıtlıyor mu?

<i>Her satırda 1,2 veya 3 rakamlarından birini işaretleyiniz.</i>	<i>Evet, kısıtlı</i>	<i>Evet, biraz kısıtlı</i>	<i>Hayır, kısıtlı değil</i>
3. Koşma, ağır eşyaları kaldırma, ağır sporlara katılma gibi ağır aktiviteler	1	2	3
4. Masayı hareket ettirme, elektrik süpürmesini itme, bowling veya golf oynama gibi orta şiddetli aktiviteler	1	2	3
5. Alışveriş torbalarını kaldırma veya taşıma	1	2	3
6. Birkaç kat merdiven çıkma	1	2	3
7. Bir kat merdiven çıkma	1	2	3
8. Eğilme, çömelme veya diz üstüne gelme	1	2	3
9. 1600 metreden fazla yürüme	1	2	3
10. Birkaç Sokak yürüme (500-1000m)	1	2	3
11. Bir Sokak yürüme (200m)	1	2	3
12. Banyo yapma veya giyinme	1	2	3

13-16. Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınızın sonucu olarak işinizde veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı?

	EVET	HAYIR
13. İşyerinde ve diğer aktivitelerimde harcadığım zamanı azalttım		
14. İstedğimden daha az başarılıyım	1	2
15. İşim veya diğer aktivitelerimin çeşidinde kısıtlanma oldu	1	2
16. İşimi veya diğer aktivitelerimi yerine getirmede zorluk çektim	1	2

17-19. Son 4 hafta içinde ruhsal problemlerinizin (depresyon veya anksiyete gibi) sonucu olarak işinizde veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı?

	EVET	HAYIR
17. İşyerinde veya diğer aktivitelerimde harcadığım zamanı azalttım?	1	2
18. İstedğimden daha az başarılıydım	1	2

19. İşimi veya diğer aktivitelerimi her zamanki gibi dikkatli yapmadım	1	2
--	---	---

20. Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız veya ruhsal problemlerinizi sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla veya katıldığınız gruplarla yaptığınız sosyaş aktivitelerinizi ne kadar etkiledi? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi	1
Hafif etkiledi	2
Orta derece etkiledi	3
Oldukça etkiledi	4
Aşırı derecede etkiledi	5

21. Son 4 hafta içinde ne kadar vücut ağrınız vardı? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç yok	1
Çok hafif	2
Hafif	3
Orta şiddette	4
Şiddetli	5
Çok şiddetli	6

22. Son 4 hafta içinde ağrı sizin normal işlerinizi (hem sizin dışındaki hem de evin içindeki) ne kadar etkiledi? (Bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi	1
Hafif etkiledi	2
Orta derece etkiledi	3
Oldukça etkiledi	4
Aşırı derecede etkiledi	5

23-32. Bu sorular size son 4 hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve olayların sizinle nasıl ilgili olduğuna dairdir. Her bir soru için lütfen kendinize en yakın olan cevabı işaretleyin(her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre tamamen enerji doluydunuz?	1	2	3	4	5	6
24. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre çok sinirli bir kişiydiniz?	1	2	3	4	5	6
25. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar kendinizi çöküntü içinde hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
26. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre sakin ve barışıldınız?	1	2	3	4	5	6
27. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre çok enerjiniz vardı?	1	2	3	4	5	6
28. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre umutsuz ve cesaretsizdiniz?	1	2	3	4	5	6
29. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre kendinizi yıpranmış hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
30. Son 4 hafta içinde; ne kadar süre mutlu bir kişi oldunuz?	1	2	3	4	5	6
31. Son 4 hafta içinde; ne	1	2	3	4	5	6

kadar süre kendinizi yorgun hissettiniz?

32. Son 4 hafta içinde; ne 1 2 3 4 5 6

kadar süre sabahları uyandıığınızda kendinizi dinlenmiş hissettiniz?

33. Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız veya ruhsal problemlerinizi sosyal aktivitelerinizi (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar etkiledi? (bir rakam işaretleyiniz)

Her zaman 1
Çoğu zaman 2
Bazı zamanlar 3
Biraz 4
Hiçbir zaman 5

34-37. Aşağıdaki ifadelerden hangisi sizin için DOĞRU veya YANLIŞ (Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Kesinlikle doğru	Genellikle doğru	Emin değilim	Genellikle yanlış	Kesinlikle yanlış
34. diğer insanlardan daha kola hasta olurum	1	2	3	4	5
35. tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
36. sağlığımın daha kötüye gideceğini beklerim	1	2	3	4	5
37. sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

SAĞLIKLA İLGİLİ ENDİŞE
(Her soruda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
38. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlık problemlerinizi nedeniyle cesaretinizi kaybettiniz?	1	2	3	4	5	6
39. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınızla ilgili endişe duydunuz?	1	2	3	4	5	6
40. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınız yaşamınızda bir üzüntü kaynağı oldu?	1	2	3	4	5	6
41. Son 4 hafta içinde ne kadar sağlık problemlerinizi nedeniyle zayıfladığınızı hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

BİLİŞSEL FONKSİYON
(Her soruda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
38. Son 4 hafta içinde dikkatinizi vermede veya düşünmede zorluk çektiniz?	1	2	3	4	5	6
39. Son 4 hafta içinde bir aktivite üzerinde uzun süreli dikkatinizi vermede zorluk çektiniz?	1	2	3	4	5	6
40. Son 4 hafta içinde hafızanızla ilgili sorunlarınız oldu?	1	2	3	4	5	6
41. Son 4 hafta içinde aile üyeleri veya arkadaşlarınız sizin hafızanızda veya dikkatinizi vermede problemlerinizi olduğunu fark ettiler?	1	2	3	4	5	6

CİNSEL YAŞAM

46-50. Bu sorular sizin cinsel yaşamınız ve cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun olduğunuzla ilgilidir. Lütfen sadece son 4 hafta içindeki yaşamınızla ilgili mümkün olduğu kadar doğru cevabı işaretleyiniz. Son 4 hafta içindeki aşağıdaki sorunlar sizin için ne kadar problem olmuştu? (her satırda bir rakamı işaretleyiniz)

ERKEK	Problem değildi	Çok az problem oldu	Biraz problem oldu	Çok fazla problem oldu
46. Cinsel ilgi azlığı	1	2	3	4
47. Sertleşme veya sertleşmeyi sürdürmede zorluk	1	2	3	4
48. Cinsel doyuma ulaşma güclüğü	1	2	3	4
49. Cinsel eşi memnun etme yeteneği	1	2	3	4
KADIN	Problem değildi	Çok az problem oldu	Biraz problem oldu	Çok fazla problem oldu
46. Cinsel ilgi kaybı	1	2	3	4
47. Yetersiz vajinal ıslanma (haznede ıslanma)	1	2	3	4
48. Cinsel doyuma ulaşma güclüğü	1	2	3	4
49. Cinsel eşi memnun etme yeteneği	1	2	3	4

50. Genel olarak son 4 hafta içinde cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun oldunuz?

- Çok memnun 1
- Biraz memnun 2
- Ne memnun ne memnuniyetsiz 3
- Biraz memnuniyetsiz 4
- Çok memnuniyetsiz 5

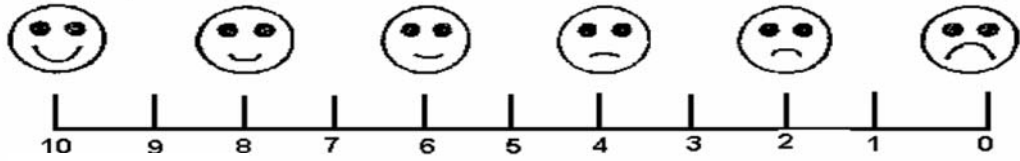
51. Son 4 hafta içinde barsak veya mesane problemlerinizi aileniz, arkadaşlarınız veya kaldığınız grup içindeki sosyal aktiviteleriniz ne kadar etkiledi?

- Hiç etkilemedi 1
 Hafif etkiledi 2
 Orta derece etkiledi 3
 Oldukça etkiledi 4
 Aşırı derecede etkiledi 5

52. Son 4 hafta boyunca ağrınız yaşamdan zevk almanızı ne kadar etkiledi?

- Hiç etkilemedi 1
 Hafif etkiledi 2
 Orta derece etkiledi 3
 Oldukça etkiledi 4
 Aşırı derecede etkiledi 5

53. Genel olarak yaşam kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz? Aşağıdaki ölçekten bir rakamı işaretleyiniz.



Mümkün olan en
iyi yaşam kalitesi

Mümkün olan en kötü
yaşam kalitesi

54. Yaşamınızla ilgili neler hissettiğinizi aşağıdakilerden hangisi en iyi tanımlar?

- Korkunç 1
 Mutsuz 2
 Çoğunlukla memnun değil 3
 Karışık-eşit derecede memnun ve memnun değil 4
 Çoğunlukla memnun 5
 Çok memnun 6
 Harika 7

MULTİPLE SKLEROZ YAŞAM KALİTESİ (MSYK)-54 ENSTRÜMANI SONUÇ TAKİP FORMU

UYGULANAN HAFTA	SKOR
1. HAFTA	
6. HAFTA	
12. HAFTA	

BESİN TÜKETİM KAYDI FORMU ÖRNEĞİ
(Her İzlem İçin Çalışma Günlüğünde Yer Alacaktır)

ÖĞÜNLER	YEMEK ADI	İÇİNDEKİLER	MİKTAR (gr)
SABAHA			
ARA ÖĞÜN			
ÖĞLE			
ARA ÖĞÜN			
AKŞAM			
GECE			

1 GÜNLÜK FİZİKSEL AKTİVİTE FORMU
(Her İzlem İçin Çalışma Günlüğünde Yer Alacaktır)

Saat	Dakika	Aktivite	Saat	Dakika	Aktivite	Aktivite türü	Kod
00	00-14		12	00-14		Uyku	1
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
01	00-14		13	00-14		Uzanarak yapılan işler	2
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
02	00-14		14	00-14		Oturarak yapılan işler Ofis işleri,ev işleri,araba sürme, kağıt oynama,balık tutma	3
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
03	00-14		15	00-14		Ayakta yapılan hafif aktiviteler ... Ev temizleme,yemek yapma, çamaşır ve bulaşık yıkama	4
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
04	00-14		16	00-14		Ayakta yapılan orta aktiviteler ... Yürüme,bahçe bostan işleri, süt sağma,boya işleri	5
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
05	00-14		17	00-14		Ayakta yapılan orta aktiviteler ... tarla işleri,ağaç kesme,hamallık, inşaat	6
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
06	00-14		18	00-14		HAFİF egzersiz Aerobik,hızlı yürüme	7
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
07	00-14		19	00-14		ORTA egzersiz Voleybol ,tenis,bilardo	8
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
08	00-14		20	00-14		AĞIR egzersiz Basketbol,yüzme,vücut geliştirme, Uzakdoğu sporları	9
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
09	00-14		21	00-14			
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
10	00-14		22	00-14			
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			
11	00-14		23	00-14			
	15-29			15-29			
	30-44			30-44			
	45-59			45-59			

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

(Her İzlem İçin Çalışma Günlüğünde Yer Alacaktır)

Bu form kendinizi bir hafta içerisinde nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan yani sizi en iyi ifade eden işaretlemeniz gerekmektedir

1. (0)üzgün ve sıkıntılı değilim (1)kendimi üzgün ve sıkıntılı hissediyorum (2)hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum (3)o kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum	12. (0)karar verirken eskisinden daha fazla güçlük çekmiyorum (1)eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum (2)eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum (3)artık hiçbir konuda karar veremiyorum
2. (0)gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim (1)gelecek için karamsarım (2)gelecekte beklediğim hiçbir şey yok (3)gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor	13. (0)her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum (1)aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum (2)aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum (3)kendimi çok çirkin buluyorum
3. (0)kendimi başarısız biri olarak görmüyorum (1)başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum (2)geçmişe baktığımda başarısızlıklarla olduğunu görüyorum (3)kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum	14. (0)eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum (1)her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor (2)ufak bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum (3)artık hiçbir iş yapamıyorum
4. (0)her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum (1)birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum (2)artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor (3)her şeyden sıkılıyorum	15. (0)uykum her zamanki gibi (1)eskisi gibi uyuyamıyorum (2)her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve tekrar uykuya dalamıyorum (3)sabahları çok erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum
5. (0)kendimi herhangi bir biçimde huzursuz hissetmiyorum (1)kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum (2)kendimi çoğu zaman suçlu hissediyorum (3)kendimi her zaman suçlu hissediyorum	16. (0)kendimi her zamankinden daha yorgun hissetmiyorum (1)eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum (2)her şey beni yoruyor (3)kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum
6. (0)kendimden memnunum (1)kendimden pek memnun değilim (2)kendime kızgınlım (3)kendimden nefret ediyorum	17. (0)iştahım her zamanki gibi (1)eskisinden daha iştahsızım (2)iştahım çok azaldı (3)hiçbir şey yiyemiyorum
7. (0)başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum (1)hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum (2)hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum (3)her şeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kabahati kendimde arıyorum	18. (0)son zamanlarda zayıflamadım (1)zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 kg verdim (2)zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 kg verdim (3)zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 kg verdim
8. (0)kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok (1)kim zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum (2)kendimi öldürmek isterdim (3)fırsatını bulsam kendimi öldürürüm	19. (0)sağlığım ile ilgili kaygılarım yok (1)ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikâyetlerim oluyor ve bu durum beni endişelendiriyor (2)sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum (3)sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum
9. (0)içimden ağlamak geldiği pek olmuyor (1)zaman zaman içimden ağlamak geliyor (2)çoğu zaman ağlıyorum (3)eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum	20. (0)sekse karşı ilginde herhangi bir değişiklik yok (1)eskisine oranla sekse ilgim az (2)cinsel isteğim çok azaldı (3)hiç cinsel istek duymuyorum
10. (0)her zaman olduğundan daha canı sıkın ve sinirli değilim (1)eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum (2)her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum (3)canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum	21. (0)cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum (1)yaptıklarımın ötürü cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum (2)cezamı çekmeyi bekliyorum (3)sanki cezamı bulmuşu gibi geliyor
11. (0)başkaları ile görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim (1)eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum (2)biriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor (3)artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum	TOPLAM BECK SKORU:.....

BECK DEPRESYON SKALASI SONUÇ TAKİP FORMU:

	1. hafta	6. Hafta	12. hafta
TOPLAM PUAN			

EK-5: Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Eğitim Başlıklarını İçeren Form

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINA ÖZEL TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

- Sebze ve meyve tüketimini arttırınız. Sofranızda her renkten sebze bulundurmaya çalışınız. Günde 1-2 porsiyon meyve ve her ana öğünde salata ve/veya sebze yemeği tüketiniz.
- Abur cubur ve fast food tüketiminden kaçınınız. Hazır ürünler yerine yerine ceviz, fındık, meyve gibi sağlıklı atıştırmalıklar tercih ediniz. Hazır meyve suları, kolalı içecekler yerine taze sıkılmış meyve suları, ayran, süt tüketiniz. Sucuk, salam, sosis, pastırma gibi işlenmiş gıdalar ve hazır besinlerden mümkün olduğunca kaçınınız.
- Basit şeker (çay şekeri) tüketmeyiniz. Besinlerde doğal olarak bulunan şekerlerle (meyvelerdeki gibi) tatlı isteğinizi bastırmaya çalışabilirsiniz. Örn: Meyveli Yoğurt
- Kırmızı eti haftada en fazla 2 kez tüketiniz. Bu sıklığın üzerine çıkmayınız. Tercihen az yağlı dana kıymadan ızgara/yağsız tavada, fırında köfte tüketebilirsiniz. Aldığınız etin yağının mümkün olduğunca az olmasına özen gösteriniz. Beyaz et (balık/tavuk/hindi eti) benzer pişirme yöntemleri ile ya da haşlama yöntemini kullanarak yağsız kısımlarından arındırılmış şekilde tüketebilirsiniz.
- Haftada en az 2 kez kurubaklagil (kurufasulye, nohut, mercimek) tüketiniz. Kuru baklagiller hem protein hem de enerji kaynağı olmanın yanı sıra aynı zamanda lif oranı açısından zengin ve faydalıdır.
- Tam tahıl ürünleri tercih ediniz. Tam buğday ürünleri yüksek lif kaynaklarıdır ve saflaştırılmamış olmalarından ötürü vitamin, mineral ve antioksidanlar açısından daha besleyicilerdir. Örn: pirinç pilavı yerine bulgur pilavı, beyaz ekmek yerine tam buğday ekmeği....
- Yağ tüketiminiz azaltın. Yemekleri ve tüketeceğiniz besinleri az yağlı ya da yağsız olanlarından tercih ediniz. 1 kg sebze yemeğine en fazla 2 yemek kaşığı sıvıyağ (tercihen kavrulmamış zeytinyağı) ile pişirebilirsiniz. Etli sebze yemeklerine ayrı olarak yağ eklemeniz gerekli değildir.
- Doymuş yağ tüketimini azaltın. Süt, yoğurt, peynir gibi hayvansal ürünlerin yapısında doğal olarak doymuş yağ bulunduğundan bu ürünlerin yarım yağlı ya da yağsız olanlarını tercih ediniz ve kaymak kısımlarını tüketmeyiniz. Tereyağı, margarin gibi katı yağlardan uzak durunuz. Yiyecekleri kızartmak ve kavurmak yerine haşlama, fırında ve ızgara/yağsız tavada pişirme yöntemlerini tercih ediniz.
- Doymamış yağ içeriğini arttırınız. Ayçiçek yağı, mısır özü yağı, zeytinyağı gibi sıvı yağları karıştırarak kullanabilirsiniz. Örn: yemeklere ayçiçek/mısırözü yağı, salatalara zeytinyağı gibi... Günde 2 adet ceviz ya da 5-6 adet badem ara öğünlerde atıştırmalık olarak kullanılabilir. Haftada en az 2 kez balık tüketmeyi ihmal etmeyiniz.
- Tuz tüketimini sınırlandırınız. Yetişkinler için önerilen günlük tuz tüketim miktarı 5 gramdır. Sofranızda tuz bulundurma alışkanlığınızdan vazgeçiniz.
- Fiziksel aktivitenizi ihmal etmeyiniz. Günde yarım saat orta tempoda yürüyüş yapınız.
- Su tüketiminize özen gösteriniz. Günde 2-3 litre su tüketiniz. Çay, kahve vb içecekler su tüketiminize dâhil değildir.

EK-6: Araştırmada Kullanılan Sinbiyotik ve Plasebo Ürün Üretimine İlişkin Bilgiler

발급번호 : 1379-KJW4-YWLA-F5HM-189M

**식품의약품안전처**

Building #5, Gwacheon Government Complex, 47 Gwanmoon-ro, Gwacheon-si, Gyeonggi-do,
Korea, Tel:+82-2-2110-8000, Fax:+82-2-2110-0801

Certificate No. : MFDS FID - 2018135950

CERTIFICATE GOOD MANUFACTURING PRACTICES APPLIED ESTABLISHMENT

MM/DD/YY : 11/14/18

This is to certify that the following is designated as GMP applied establishment in accordance with the Article 22.2 of the Health Functional Food Act and the Article 26 the Enforcement Rule of the Health Functional Food Act.

- Name of Manufacturer : CELL BIOTECH CO.,LTD.
- Address : 397, Aegibong-ro, Wolgot-myeon, Gimpo-si, Gyeonggi-do, Korea
- Name of Representative : Myung - Jun Chung
- Name of registered Production Manager : Hyun - Yong Lee
- Name of registered Quality Control Manager : Kwang - Yong Kim
- Notice : This certificate is valid only for Health Functional Food manufactured by Good Manufacturing Practices Applied Manufacturers.
- Approval Date : 20181114
- Remarks :

Signature :

Director of General Services Division
Gyeongin Regional Food & Drug Administration
Republic of Korea



This certificate was issued by internet and can be verified at Food Safety Korea Site(<http://www.foodsafetykorea.go.kr>)

EK-7: Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 İçeriği ve Puan Standartları

Healthy Eating Index-2015 components, point values, and standards for scoring

Component	Maximum points	Standard for maximum score	Standard for minimum score of zero
Adequacy			
Total Fruits	5	≥ 0.8 c equivalents/1,000 kcal	No fruit
Whole Fruits	5	≥ 0.4 c equivalents/1,000 kcal	No whole fruit
Total Vegetables	5	≥ 1.1 c equivalents/1,000 kcal	No vegetables
Greens and Beans	5	≥ 0.2 c equivalents/1,000 kcal	No dark green vegetables or beans and peas
Whole Grains	10	≥ 1.5 oz equivalents/1,000 kcal	No whole grains
Dairy	10	≥ 1.3 c equivalents/1,000 kcal	No dairy
Total Protein Foods	5	≥ 2.5 oz equivalents/1,000 kcal	No protein foods
Seafood and Plant Proteins	5	≥ 0.8 c equivalents/1,000 kcal	No seafood or plant proteins
Fatty Acids	10	$(\text{PUFAs}^a + \text{MUFAs}^b) / \text{SFAs}^c \geq 2.5$	$(\text{PUFAs} + \text{MUFAs}) / \text{SFAs} \leq 1.2$
Moderation			
Refined Grains	10	≤ 1.8 oz equivalents/1,000 kcal	≥ 4.3 oz equivalents/1,000 kcal
Sodium	10	≤ 1.1 g/1,000 kcal	≥ 2.0 g/1,000 kcal
Added Sugars	10	$\leq 6.5\%$ of energy	$\geq 26\%$ of energy
Saturated Fats	10	$\leq 8\%$ of energy	$\geq 16\%$ of energy

^aPUFAs=polyunsaturated fatty acids.

^bMUFAs=monounsaturated fatty acids.

^cSFAs=saturated fatty acids.

EK-8: Biyokimyasal Bulguların Referans Değerleri

	Referans değerler
Açlık glikoz (mg/dL)	74-106
Açlık insülini (IU/mL)	2,6-24,9
Total kolesterol (mg/dL)	90-200
LDL kolesterol (mg/dL)	30-100
HDL kolesterol (mg/dL)	40-60
Trigliserit (mg/dL)	0-150
ALT (U/L)	0-41
AST (U/L)	0-37
Albümin (g/L)	35-55
Kreatinin (mg/dL)	0,7-1,2
CRP (mg/L)	0-5
Hemoglobin (g/dL)	12-16
Hematokrit (%)	40-54

9. ÖZGEÇMİŞ

