

## Multiple Sklerozda D vitamininin Rolü

### The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis

Kübra KÜÇÜKYILMAZ<sup>1</sup> A,B,C,D,E,F,G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

#### ÖZ

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde miyelin ve aksonal hasar ile ilişkili sık görülen kronik otoimmün bir nörolojik hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber D vitamini, hem genetik hem de çevresel risk faktörü olarak MS gelişiminde rol oynar. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar MS'li bireylerde serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yetersizliğinin olduğunu belirtmektedir. Buna ek olarak düşük serum D vitamini düzeylerinin MS semptomlarının şiddetlenmesine ve nüks oranlarının artmasına sebep olduğu bildirilmiştir. D vitamininin ise immünomodülatör etkileri sayesinde MS patofizyolojisinde önemli bir potansiyel role sahip olduğu öngörülmektedir. Bu doğrultuda serum 25(OH)D düzeylerini optimal seviyede tutmak amacıyla ılımlı dozlarda D vitamini takviyesinin MS'in önlenmesi ve tedavisinde etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede, MS ve D vitamini ilişkisi mevcut literatür doğrultusunda ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Multiple skleroz, MS, D vitamini, 25-hidroksivitamin D3, D vitamini yetersizliği.

#### ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is a common chronic autoimmune neurological disease associated with myelin and axonal damage in the central nervous system. Although its etiology is not fully known, vitamin D plays a role in the development of MS, both as a genetic and environmental risk factor. Epidemiological and experimental studies indicate that individuals with MS have a deficiency of serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). In addition, low serum vitamin D levels have been reported to cause exacerbation of MS symptoms and increased relapse rates. Vitamin D is predicted to have an important potential role in the pathophysiology of MS, thanks to its immunomodulatory effects. Accordingly, moderate doses of vitamin D supplementation are thought to be an effective method in the prevention and treatment of MS in order to keep serum 25(OH)D levels at an optimal level. In this review, the relationship between MS and vitamin D is discussed in accordance with the current literature.

**Key Words:** Multiple sclerosis, MS, Vitamin D, 25-hydroxyvitamin D3, Vitamin D deficiency.

### 1. GİRİŞ

Multiple skleroz, merkezi sinir sisteminde inflamasyon, demyelinizan ve aksonal hasar ile karakterize kronik otoimmün nörodejeneratif heterojen bir hastalıktır (1). Genç ve orta yaşlı erişkinlerde özellikle 20-40 yaş aralığında nörolojik hastalığın en yaygın nedeni olmakla beraber kadınlarda erkeklere göre yaklaşık dört kat daha fazla görülür (2,3). Multiple sklerozun oluşumundaki ana mekanizma; sinir liflerini koruyan miyelinlere karşı antikor üretimine bağlı olarak meydana gelen miyelin yıkımı ve akson hasarının görülmesidir (4). Hastalıkta

**Sorumlu Yazar:** Kübra KÜÇÜKYILMAZ

Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC  
dyt.kubrakucukyilmaz@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.04.2023 – Kabul Tarihi: 14.09.2023

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

yorgunluk, görme bozukluğu, yürüyüş problemleri, baş dönmesi, kas spazmları ve güçsüzlüğü görülen belirtiler arasındadır. Hastalık şiddeti hafif, orta ve ağır olarak ilerleyebilir (4).

Multiple sklerozun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin MS seyrinin gelişiminde ve şiddetinde rol oynadığı öne sürülmektedir (5). Bu faktörlere göre MS'in Epstein-Barr virüsü (EBV), sigara içme ve obezite gibi çeşitli durumlarla gelişebileceği belirtilmektedir (6). Aynı zamanda yapılan çalışmalarla MS insidansının coğrafi konuma göre de değiştiği bildirilmiştir. Bu durum ise güneş ışığı ve D vitamininin MS riski üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların temelini oluşturmaktadır. D vitamini yetersizliğinin MS gelişimi için önemli bir potansiyel etken olduğu belirtilmektedir (5,7).

D vitamini; kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde önemli bir rolünün olmasının yanı sıra bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde görev alan anti-inflamatuar etkiye sahip steroid yapıda bir hormondur (8). İnsanlarda D vitamininin temel kaynağı güneş ışığıdır. Besinler veya besin supplantları ise D vitamininin önemli sekonder kaynaklarını oluşturmaktadır (9). Yağlı balıklar, morino karaciğeri yağı, yumurta sarısı, shiitake mantarı D vitamini açısından zengin besinlere örnek olarak verilebilir (2). D vitamininin birçok farklı formu bulunmaktadır ancak biyolojik ve kimyasal yönden önemli olanlar; ergokalsiferol (D2 vitamini) ve kolekalsiferol (D3 vitamini)'dür. Son on yılda özellikle mantarlarda UV ışınlarının etkisiyle D4 adında yeni bir D vitamini formu keşfedilmiş olup bu formun 22,23 dihidroergosterolden sentezlendiği belirtilmektedir (10). D2 vitaminin sentezi ise genel olarak mayaların ışınlarla maruz kalmasıyla gerçekleşirken D3 vitamini deride ultraviyole-B (UVB) radyasyonunun etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. İnsanlarda D vitaminin ana formu D3 vitamindir buna bağlı olarak da D vitamini gereksiniminin yaklaşık %80-90'ı derideki endojen sentez ile karşılanmaktadır. Kalan %10-20'lik kısmını ise besinler oluşturmaktadır (10,11). Diyet ile alınan veya cilt tarafından sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktif haldedir. Aktif hale dönüşüp immünomodülatör ve diğer işlevlerini yerine getirebilmesi için karaciğer ve böbrekte hidrosile edilmesi gerekmektedir (1). Dolaşımdaki D vitamini, özel taşıyıcı protein olan D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde, 25-hidroksilazlar (CYP2R1, CYP27A1 ve CYP3A4) sayesinde 25(OH)D'ye hidrosillenir. D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D; kalsitriol) metaboliti ise 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) enziminin etkisiyle böbreklerde ikinci bir hidrosilasyon işlemi ile sentezlenir (12,13). 1,25(OH)2D'nin yarılanma ömrü birkaç saattir. 25(OH)D ise 20-60 günlük yarılanma ömrü ile dolaşımda en çok bulunan D vitamini formudur. Bu nedenle insanlarda D vitamini durumu için en doğru belirteç olarak kabul edilir (14). Genel popülasyonda serum 25(OH)D konsantrasyonu <30 nmol/L (<12 ng/mL) D vitamini yetersizliği olarak kabul edilirken ≥50 nmol/L (≥20 ng/mL) yeterli olarak kabul edilmektedir. Multiple sklerozlu bireylerde ise D vitaminin MS üzerindeki aktivitesini göstermek için daha yüksek seviyelerin (>50 nmol/L) hedeflenmesi gerekmektedir (15). Yapılan çalışmalarda serum D vitamini seviyesinin 110 nmol/L'ye kadar nüks riskini azalttığı, bu değer üzerinde etkisini kaybettiği belirtilirken 125 nmol/L'den fazla serum seviyelerinde hipokalsemi, nefrolitiazis gibi yan etki risklerinin olduğu belirtilmektedir (12,16). Serum VDBP'nin de MS'in erken evrelerinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesine dair bulgular mevcuttur. Bununla ilgili 2021 yılında yapılan bir çalışmada MS hastalarının dolaşımdaki VDBP düzeylerinin sağlıklı bireylere göre D vitamini seviyelerinden bağımsız olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (17).

Başka bir araştırmada ise 20 yaşından küçük bireylerde yüksek serbest D3 vitamin indeksi daha düşük MS riski ile ilişkilendirilirken 30-39 yaş aralığında yüksek VDBP seviyeleri daha düşük MS riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum MS etiyojisinde VDBP'nin rolünün de önem arz ettiğini ortaya koymaktadır (18).

D vitamini aktif forma dönüştükten sonra biyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için, T hücreleri, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, ve aktif B hücreleri dahil olmak üzere hemen hemen tüm bağışıklık hücrelerinin çekirdeğinde bulunan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanması gerekir (12). Vitamin-reseptör kompleksi oluşuktan sonra aktive olmuş VDR, retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturur. Oluşan VDR/RXR dimeri spesifik DNA sekansları ile etkileşime girerek 200'den fazla genin ekspresyonunu modüle eder. Bunların çoğunluğu immün sistem ve D vitamini metabolizması ile ilişkilidir. Bu durumda D vitamini yetersizliğinin inflamatuvar hastalıklardaki anahtar rolünü vurgular niteliktedir (6,10).

Multiple Skleroz ile D vitamini arasındaki ilişki, en yaygın ve en iyi model olarak tanımlanan MS'in hayvan modeli -deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE)- üzerinden yapılan çalışmalarda da incelenmiştir. Multiple skleroz için EAE modelinde, kalsitriolün oral yol ile uygulamasının, hastalığın şiddetini önlediği ve T hücre kompozisyonunu, merkezi sinir sistemindeki Th17 hücrelerinin sayısını azaltarak anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu belirtilmektedir (12,19). Son 25 yılda yayınlanan EAE'de D vitamini ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olup, D vitaminin, özellikle dişi farelerde önleyici ve iyileştirici bir etki gösterdiği belirtilmiştir (20).

### **MS ve D Vitamini Riski**

Dünya çapında ortalama 2,8 milyon MS'li birey olduğu düşünülmekte olup ekvatordan uzaklaştıkça bu riskin arttığı belirtilmektedir (21). Dünya nüfusunun yaklaşık %85'i Kuzey ve Güney 40. paraleller arasındaki enlemlerde yaşamaktadır ve buradaki bireyler rutin olarak güneş ışığına maruz kalır ve dolayısıyla D vitamininden faydalanma oranı artmaktadır. Bununla birlikte, nüfusun geri kalanı (%15) daha yüksek enlemlerde yaşamaktadır ve daha az miktarda güneş ışığı almaktadır (4,22). Yakın bir tarihte yapılan geniş çaplı bir araştırmada 40 derecenin üzerindeki enlemlerde MS şiddetinin enlem azaldıkça doğrusal olarak azaldığı bildirilmiştir (23). Benzer şekilde farklı epidemiyolojik çalışmalarda da daha az güneş ışığı alan yüksek enlem derecelerinde MS görülme sıklığının daha fazla olduğunu belirtilmektedir. Bu durum ise MS ile D vitamini arasındaki ilişkinin araştırılmasının temelini oluşturmaktadır (4,24,25). Yeni Zellanda'da yapılan başka bir çalışmada ise gebelikten itibaren daha yüksek enlem derecelerinde yaşayan yenidoğanların 12 yaşına kadar MS geliştirme riskinin yüksek olduğu fakat daha düşük enlemlere göçle birlikte bu riskin azaldığı saptanmıştır. Bu durumda aslında MS riskinin gebelikten itibaren çevresel etmenlere bağlı olarak da gelişebileceğini göstermektedir (26).

D vitamini, güneşe maruz kalma ile MS riski arasında önemli bir bağlantıdır. Organizmada D vitamini fizyolojik olarak UVB aracılığı ile doğrudan üretilir ve çeşitli mekanizmalar sonucunda uyarılan T hücreleri üzerinden genel bağışıklık üzerinde yararlı immünomodülatör etki yapar. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde aktif olarak dışarıda daha fazla zaman geçiren ve doğal olarak daha fazla güneşe maruz kalan bireylerin daha düşük MS riski taşıdığı belirtilmektedir (20). Buna ek olarak doğum ayının da MS gelişme riski ile ilişkisi

olabileceği öne sürülmektedir. Kış aylarında gebelik sürecini geçiren bireylerde güneşe maruziyetin azalması nedeniyle D vitamini seviyelerinin düşmesi fetüsün immünolojik gelişimini etkileyebilmektedir (27). Yapılan bir çalışmada yenidoğanda daha yüksek serum D vitamini düzeyleri yaşamın ilerleyen dönemlerinde MS için koruyucu etki sağladığı, neonatal dönemde düşük D vitamini düzeylerinin ise MS riskini artırdığı bildirilmektedir (28). Bu nedenle gebelik döneminde maternal D vitamini yetersizliğinin düzeltilmesi yenidoğanda MS riskini azaltmak için potansiyel bir seçenektir. Yapılan çalışmalarla gebelerde yeterli dozlarda (4.000 IU/gün'e kadar) D vitamini desteğinin güvenilir olduğu belirtilmektedir (29).

MS için, D vitamini çevresel olmanın yanında genetik bir risk faktörü olarak kabul edilir (20). 2022 yılında yapılan bir Mendel Randomizasyon çalışmasında genetik olarak düşük serum 25(OH)D düzeylerinin artan MS riski ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (30). Multiple sklerozlu bireylerde D vitamini metabolizması ile ilişkili genlerde polimorfizmlerin olduğu belirtilmektedir. Bu polimorfizmlerden etkilenen genlerin ise D vitamini reseptörü, D vitamini bağlayıcı protein, CYP27B1 ve CYP24A1 ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (5). Bunlar arasında CYP24A1 genindeki polimorfizmlerden rs2762939 ve rs2248137; diyabet, astım, MS gibi otoimmün hastalıklarda düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. İtalya'da MS'li ve sağlıklı bireyler üzerinden yapılan retrospektif vaka kontrol çalışmasında CYP27A1, CYP24A1 ve RXR-alfa genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), D vitamini düzeyi ile MS riski arasındaki ilişki araştırılmış ve CYP24A1 rs2248137 genotipine sahip hastaların önemli ölçüde daha düşük serum 25(OH)D seviyesi olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonunda CYP24A1'de potansiyel bir multiple skleroz duyarlılığı genetik varyantın olduğu ortaya koymuştur (31).

D vitamini sinir sistemi ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini VDR'ye bağlanarak göstermektedir (32). VDR ve D vitamini kompleksinin insan genomunun ortalama %3'ünün gen ekspresyonunu regüle ettiği belirtilmektedir (1). VDR geni ile ilgili en sık FokI, ApaI, TaqI ve BsmI 4 tane tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Yakın zamanda 30 vaka-kontrol çalışmasının dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında TaqI polimorfizmi ile MS arasında anlamlı bir ilişki olduğu, Asya popülasyonunda BsmI polimorfizmi ile MS riskinin arttığı, ApaI polimorfizmi ile MS riskinin azaldığı görülmüştür. FokI polimorfizmi ile MS duyarlılığı arasında bağlantı bulunamamıştır (33). Türk popülasyonu üzerinden yapılan bir çalışmada ise FokI ve TaqI polimorfizmlerinin MS ile arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (34). Başka bir çalışmada 18 MS hastasına altı ay boyunca yüksek doz D vitamini desteğinin (10.400 IU/gün) üç immün hücre tipinin (CD4 T hücreleri, CD14 monositleri, CD19 B hücreleri) gen ekspresyon profilleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda her üç hücre tipi içinde farklı şekilde eksprese edilmiş gen kümeleri ve yolları saptanmıştır. Bu durum D vitamini *in vivo* gen ekspresyon profilinin hücre tipine göre farklılık gösterdiği ilişkilendirilmiştir. Ek olarak MS hastalarında D vitamini takviyesinin, hücre tiplerine bağlı olarak VDR yoluyla gen ekspresyon düzeyleri üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (9).

MS için diğer bir risk faktörü insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I ve II genleridir. Sınıf II varyantları Avrupalılarda HLA-DRB\*15:0, Afrikalı Amerikalılarda HLA-DRB\*15:03 ve HLA-DRB1\*04:05 ise Japon popülasyonunda MS ile ilişkilendirilmiştir. Sınıf I HLA\*02 varyantının ise MS açısından koruyucu olabileceği belirtilmektedir (1). HLA-DRB115\*01 aleli MS'e en duyarlı alel olarak bilinmektedir (34). Bu alelin promotör bölgesinde VDR yanıt

elemanı bölümü bulunmakta ve bundan dolayı D vitamini ile bağlantılı mekanizmalarla güçlü bir etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir (35).

Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) ile hastalık riskine katkıda bulunan 200'den fazla MS ile ilişkili varyant tanımlanmıştır. HLA olmayan immün sistem genlerindeki mutasyonlarında otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilir. Bununla ilgili yapılan bir araştırmada IL7R, LAG3 ve CD40 genleri hastalığa yatkınlığın yanında, klinik özellikleri de etkilediği görülmüştür. Ek olarak hastalık başlangıcında D vitamini eksikliği olan MS hastalarında IL7R ve CD40 geni ile ilgili SNP'leri arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (36).

Enfeksiyöz ajanlar da MS riskini arttıran çevresel faktörlerden biridir. Bu ajanlar arasında en yaygın ve dünyanın en gelişmiş insan virüslerinden biri olan Epstein-Barr virüsüdür (EBV). Enfekte olmuş kişilerde bu virüs asemptomatik ve yaşam boyu süren bir enfeksiyon oluşturur (34). 1176 MS'li birey üzerinden yürütülen bir çalışmada EBV'nin kadınlarda erkeklere göre çok daha yaygın olduğu saptanmıştır (34). Multiple sklerozlu bireylerde, EBV enfeksiyonu ve D vitamini arasındaki etkileşimler için genetik raporlar bildirilmiştir. HLA DRB\*1501, 25-OH-D serum seviyesi ve EBV antijeni nükleer 1'e karşı antikor (anti-EBNA1) seviyeleri arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (20).

Hayatımıza 2019 yılında giren Covid-19 enfeksiyonu baş ağrısı, anosmi ve aguzi gibi çeşitli nörolojik semptomlara sebep olabilmektedir. Covid-19 virüsünün beyin üzerindeki etki mekanizmaları net olmasa da kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasına neden olan sistemik inflamatuvar yanıtla ek olarak hipoksik iskemik beyin hasarı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada da Covid 19'un MS'li bireylerde nörolojik semptomları kötüleştirdiği belirtilmektedir (37). Covid-19 ile enfekte olmuş 235 hastayı kapsayan başka bir araştırmada ise serum 25(OH)D seviyesinin en az 30 ng/mL olması Covid-19 ile ilişkili klinik sonuçlarda anlamlı bir azalma sağladığı saptanmıştır (38).

### **MS ve D Vitamini Etki Mekanizması**

MS hastalarında inflamasyon süreci ile ilgili ortaya atılan iki teori vardır. İlk olarak, hastalığın interlökin-10 (IL-10), interlökin-4 (IL-4) gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interlökin-2 (IL-2), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin disregülasyonu ile ilişkilidir. Anti-inflamatuvar sitokinler T yardımcı 2 (Th-2) hücreleri, proinflamatuvar sitokinler ise T yardımcı hücreleri (Th-1) tarafından üretilir. Proinflamatuvar sitokinler, KBB'nin geçirgenliğini artırır, merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelizasyonuna ve nörodejenerasyonuna sebep olur. Anti-inflamatuvar sitokinler ise proinflamatuvar sitokinlerin üretimini bastırır. İkinci teori ise Th-1/Th-2 oranının (anti-inflamatuvar T hücreleri) bozulmasına bağlıdır. Ek olarak Th-17 hücrelerinin ve IL-17A ve IL-17F gibi IL-17 aile üyelerinin hastalık sürecine dahil olduğu ileri sürmüştür. Özellikle, IL-17A, proinflamatuvar sitokinlerin uyarılması ve salgılanmasında önemli bir rol oynamaktadır (39). Otoimmün hastalık olan MS KBB'nin bozulması, perivasküler inflamasyon ve oligodendrosit disfonksiyonu ile karakterize edilmektedir (9). D vitamininin; T yardımcı hücre farklılaşması, immün yanıt üzerindeki düzenleyici etkileri, lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonundaki rolü sayesinde MS patogenezinde etkilidir (40).

D vitamini, T hücre sitokinlerinin üretimini düzenleyen bir immünomodülatör olarak hareket ederek doğal ve adaptif bağışıklıkta önemli rol oynar (21). T hücreleri sitotoksik CD8+ T hücreleri, CD4+ T yardımcı hücreleri, doğal katil T hücreleri (NKT) gibi farklı alt gruplardan oluşur. CD4+T yardımcı hücreleri inflamatuvar sitokinleri sentezleyerek immün sistemde etki göstermektedir. Aktif D vitamini, Th1 hücrelerinin aracılık ettiği inflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesi üzerinde baskılayıcı etkiye sahiptir. IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  sentezi D vitamini tarafından azaltılır. Th2 hücrelerinin aracılık ettiği IL-3, IL-4 IL-5, IL-10 ve IL-13 sekresyonu dahil bağışıklık tepkilerinin aktivitesi ise D vitamini tarafından artırılır (21,41). Bu doğrultuda D vitamini anti-inflamatuvar etkisini; Th2 hücrelerini uyarıp anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlayarak ve Th1 üzerinden proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe ederek göstermektedir (42).

CD4+T hücreleri Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak regülatuar T hücrelerine (Treg) de dönüşebilmektedir. Treg hücreleri self-toleransın idamesinden ve periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemekten sorumludur. Aktif D vitamini eksikliğinde Treg hücrelerinin sayısı ve aktivitesi azalır. TNF-a ve IFN- $\gamma$  seviyeleri artar, IL-10'un down-regülasyonu gerçekleşir. Bu da otoimmün hastalıkların gelişimine sebep olabilmektedir (21,42).

IL-17, Th-17 hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar etkiye sahip sitokinlerden biridir. D vitamini, Th-17 hücrelerinden IL-17 salınımının baskılamaktadır (43). Bununla ilgili yapılan çalışmada 12 hafta boyunca 5 günde bir yüksek doz (50.000 IU) D vitamini alan MS hastalarında IL-17 seviyelerinde anlamlı değişim görülmüştür (43). Yetmiş beş bireyin dahil olduğu başka bir çalışmada ise bireyler; MS'li bireyler, birinci dereceden MS riski taşıyan bireyler ve sağlıklı bireyler olmak üzere üç gruba randomize edilmiştir. Gruplara sekiz hafta boyunca 50.000 IU/hafta D3 vitamini verilmiş ve D vitamininin proinflamatuvar, anti-inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. D3 vitamini takviyesi, IL-17A ve IL-6'nın mRNA ekspresyon seviyelerini azaltmasına rağmen, tüm gruplarda IL-10'un mRNA ekspresyon seviyesini artırdığı ve bunun MS grubunda daha belirgin olduğu görülmüştür. Serum D vitamini eksikliği durumunda, IL-17A ekspresyonunun IL-6 ekspresyonu üzerinde pozitif feedback etkisinin olduğu, yeterli durumda ise, IL-10 ekspresyonunun, IL-17A ve IL-6 ekspresyonu üzerinde negatif feedback etkisinin olduğu tespit edilmiştir (39).

İnsanda antijen sunan hücrelerden olan dendritik hücrelerin olgun halleri proinflamatuvar sitokin salınımına sebep olur. Dendritik hücrelerinin olgunlaşması VDR ve aktif D vitamini ile düzenlenebilmektedir. Aktif D vitamini varlığında dendritik hücrelerin olgunlaşması inhibe edilerek proinflamatuvar sitokin olan IL-12 salınımı engellenirken, anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımı aktive edilir ve denge Th2 hücreleri yönünde kayarak immün sistem desteklenir

(42). Aktif D vitamini, CD8 + T hücreleri ve invaryant doğal öldürücü T (iNKT) hücreleri üzerinde de etkilidir. Multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklarda etkili olan CD8 + T hücrelerinin proliferasyonu 1,25(OH)2D tarafından inhibe edilmektedir. Buna ek olarak 1,25(OH)2D; iNKT hücrelerinin ürettiği IL-17'yi inhibe ederken IL-4 ve IL-5'i indükler. Kanıtlara dayanarak, D vitamininin MS patofizyolojisinde inflamasyonu baskılamak için önemli olan bağışıklık düzenleyici rolü olduğu belirtilir (41).

## MS ve D Vitamini Alımı

MS'de D vitamini takviyesini araştıran epidemiyolojik ve deneysel araştırmalar, düşük serum D vitamini seviyelerinin hastalarda semptomları şiddetlendirerek daha yüksek nöks oranları, yeni lezyonlar ve daha yüksek disabilite derecesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (44). Multiple sklerozlu bireylerde, düşük serum 25(OH)D seviyeleri (<20 ng/mL) genellikle hastalığın başlangıç aşamasında yani klinik izole sendrom veya ilk relaps aşamasında görülür. Multiple sklerozlu bireylerdeki D vitamini yetersizliği bireylerde mevcut olan vitamin metabolizmasındaki bozukluklarla açıklanabilir. Hastalık sürecinde D vitamini seviyeleri azalma eğilimindedir. Özellikle sıcaklık artışı ile birlikte nörolojik semptomların kötüleşmesi olarak tanımlanan Uthoff fenomeni ve güneşe daha az maruz kalma gibi durumlar D vitamininin daha da fazla düşmesine sebep olabilmektedir. Bunun yanında hastalık multifaktöriyel etkenli olduğundan dolayı hastalarda başlangıçta normal serum 25(OH)D seviyeleri (yaklaşık 30 ng/mL) de görülebilmektedir. Hastalığın erken aşamasında normal serum D vitamini düzeyine sahip olan bireylerde beyin atrofisinin ilerlemesinin azaltılabileceği ve sekonder progresif fazın oluşumunu geciktirebileceği belirtilmektedir (20).

Yüz kırk sekiz MS'li birey ile yürütülen bir araştırmada yılda birden fazla atak geçiren bireylerin serum D vitamini düzeyleri (18.21±4.21 ng/mL) yılda birden az atak geçiren bireylerin D vitamini düzeylerine (29.21±5.72 ng/mL) göre önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (45). Bir meta-analiz çalışmasında ise serum 25(OH)D düzeyinin arttıkça engellilik durumunun azaldığı saptanmıştır (46). Multiple Sklerozlu 80 bireyin dahil olduğu prospektif bir çalışmada yüksek serum 25(OH)D seviyelerinin daha düşük 10 yıllık engellilik progresyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak serum 25(OH)D düzeylerinin 50-60 nmol/L'den 80 nmol/L düzeyine artış Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) üzerinde ortalama 1 puanlık bir azalma ile ilişkilendirilmiş ve daha yüksek seviyelerin çok az ek fayda sağladığı bildirilmiştir (47). Yapılan başka bir çalışmada da serum 25(OH)D seviyesindeki her 10 nmol artışın nöks insidansında %13.7 oranında azalma sağladığı saptanmıştır (47). Genel olarak MS'li bireyler için serum D vitamini optimal seviyenin 80-120 nmol/L arasında olması öneriler arasındadır (16,47).

Yakın tarihte yapılan bir araştırmaya katılan 149 MS'li bireyin %90'ında D vitamini yetersizliği (<30 ng/mL) olduğu ve bu durumun yorgunluğu artırdığı, yaşam kalitesini olumsuz etkilediği saptanmıştır. D vitamini yetersiz olan bireylerin serum D vitamini düzeylerini minimum 30 ng/mL'ye çıkartmak için 8 hafta boyunca haftalık 50.000 IU/mL D3 vitamin dozu uygulanmıştır. İdame tedavisi olarak da 1500-2000 IU/gün D3 takviyesi verilmiş ve 12 ay takip edilmiştir. Çalışma sonunda D vitamini takviyesinin yorgunluk semptomlarını azaltma, klinik sonuçları ve yaşam kalitesini iyileştirme potansiyeline sahip olduğu belirtilmektedir (48). Bir meta-analiz çalışmasında ise serum 25(OH)D vitamin düzeylerinin MS'te klinik ve radyolojik sonuçlara etkisini test etmek amaçlanmış ve D vitamini takviyesinin hastalığın nöks hızında, radyolojik inflamatuvar aktivitede anlamlı bir azalma sağladığı görülürken, engellilik durumunun ilerlemesi üzerindeki etkisinin belirsiz olduğu saptanmıştır (49). 2022 yılında yapılan başka bir meta-analizde yüksek veya düşük doz D vitamini takviyelerinin MS ile ilişkili nöks oranında ve EDSS üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (50).

EAE'li fareler üzerinde yapılan bir araştırmada yüksek D vitamini takviyesi sonucunda farelerde hiperkalsemi geliştiği görülmüştür (51). Multiple sklerozlu bireylerde ise yüksek doz

D vitamini ile birlikte kalsiyum alımının hiperkalsemi açısından risk oluşturabileceği belirtilmektedir (52). Bu nedenle MS’de D vitamini toksisitesi ile ilgili olarak hiperkalsemi konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Genel olarak yüksek dozlarda D vitamini (>50.000 IU/gün) toksik etki yapabileceğinden dolayı önerilmemektedir (53). EAE’li fareler üzerinden yapılan başka bir çalışmada orta düzeyde D vitamini takviyesinin düşük serum 25(OH)D düzeyine sahip olan farelerde EAE’nin seyrini iyileştirdiği belirtilmektedir. Buna karşılık serum 25(OH)D seviyelerinin 200 nmol/L üzerinde olan yüksek doz D vitamini alan fare grubunda ise EAE’nin şiddetinin arttığı ileri sürülmektedir (54).

Yüksek serum 25(OH)D seviyelerinin MS gelişimine karşı koruyuculuk için bir eşik noktası olabileceği ve bu koruyuculuğun gençlerde daha belirgin olduğu belirtilmektedir (55,56,57). Berezowaka ve arkadaşlarının (44), yaptığı bir sistematik derlemede MS hastalarında D vitamini takviyesinin ümit verici bir tedavi olabileceği belirtilmiştir. Ek olarak yüksek doz D vitamini takviyesi müdahalesinin bazal plazma seviyeleri normalin alt sınırındaysa fizyolojik mekanizmaların iyileşmesinde katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında ise D vitaminin MS tedavisinde terapötik bir yol olabileceği fakat ideal dozun belirsiz olduğu yüksek dozun ise potansiyel olarak daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği saptanmıştır (58).

2022 yılında D vitamini eksikliği olan Relapsing-Remitting MS’li (RRMS) 44 bireyin dahil olduğu 12 aylık bir çalışmaya göre düşük doz D vitamini desteğinin (500-1000 IU/gün) serum D vitamini düzeyinin normalleşmesi ( $\geq 75$  nmol/L) için yeterli olabileceği belirtilmektedir. Ek olarak müdahale sonunda TGF- $\beta$ , IL-10 ve regülatör IFN- $\gamma$  konsantrasyonlarında önemli bir artış olduğu IL-17 seviyelerinde ise anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır (59). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise 6-24 ay boyunca adjuvant tedavi olarak 2.857-14.007 IU/gün arasında uygulanan D vitamini takviyesinin MS hastalarında terapötik bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (60).

Multiple sklerozlu bireylerde yüksek ve düşük doz kolekalsiferol takviyesinin güvenlik profilini ve immünolojik etkilerini incelemek amacıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 40 hasta altı ay boyunca 10.400 IU ve 800 IU kolekalsiferol alacak şekilde randomize edilmiş ve 10.400 IU kolekalsiferol takviyesinin güvenli ve tolere edilebilir olduğu, MS hastalarında CD4+ hücreleri tarafından IL-17 üretiminin azalması ve santral bellek CD4+T hücreleri ve naif CD4+T hücrelerinde eşzamanlı artış ile efektör bellek CD4+T hücrelerinin oranının azaldığı gösterilmiştir (61). Çok yüksek dozlarda D vitamini ( $\geq 130.000$  IU) kas zayıflığı, bulantı, kusma, akut böbrek yetmezliği, hiperkalsemi gibi rahatsızlıklarla kendini gösteren D vitamini toksisitesi meydana gelebilmektedir. Bu nedenle kolekalsiferol verilen bireyler potansiyel tehlikeler açısından yakından takip edilmelidir (35).

CHOLINE çalışmasında, düşük serum 25(OH)D konsantrasyonuna sahip (<75nmol/L) RRMS’li 181 hasta üzerinden kolekalsiferol güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla 96 hafta boyunca İnterferon  $\beta$ -1a tedavisine ek olarak 2 haftada bir 100.000 IU yüksek doz oral kolekalsiferol verilmiş ve yıllık takip sonunda interferon  $\beta$ -1a ile tedavi gören ve düşük serum 25(OH)D konsantrasyonuna sahip RRMS hastalarında ortalama serum 25(OH) D seviyeleri, 49.19 nmol/L’den 156.92 nmol/L’ye yükselmiştir. İki haftada bir 100.000 IU kolekalsiferolün iyi tolere edildiği, EDSS skorunun ve yeni T1 lezyonlarının sayısında azalma olduğu saptanmış fakat çalışmanın birincil son noktası olan yıllık atak hızında (ARR) değişiklik saptanmamıştır (62). Plasebo kontrollü SOLAR çalışmasında, MS’li bireylerde IFN  $\beta$ -1a



tedavisine ek 48 haftalık yüksek doz D vitamini (14.000 IU/gün) takviyesinin verilmesi sonucunda hastalarda yeni lezyonların gelişimine karşı koruyucu bir etki sağladığı görülmüştür (63).

EVIDIMS çalışmasında ise, interferon  $\beta$ -1B tedavisi alan düşük D vitamini seviyesine sahip MS hastalarında 18 ay boyunca 2 ayrı gruba 2 günde bir 20.400 IU ve 400 IU kolekalsiferol takviyesi verilmiş ve klinik parametreler, radyolojik parametreler üzerinde düşük veya yüksek dozun herhangi bir etkisi saptanamamıştır. Ayrıca bu çalışmada yüksek doz ile ilgili hiperkalsemi gibi bir olumsuz sonuca rastlanmamıştır (64). Günlük olarak yaklaşık 10.000 IU kolekalsiferol alımının MS'li bireylerde güvenli ve tolere edilebilir olduğu belirtilmektedir (64). MS'de D vitamini alımını inceleyen randomize kontrollü çalışmaların özeti Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** MS hastalarında D vitamini takviyesinin etkisini gösteren klinik çalışmaların özeti

Çalışma	Katılımcılar	D Vitamini Dozu	Zaman	Etki
Pierrot-Deseilligny ve ark, 2012 (16)	RRMS (n=156)	3010 IU/gün	29 ay	Nüks insidansında azalma
Hashemi ve ark, 2018 (39)	MS (n=25)/ Birinci derece akraba (n=25)/ Sağlıklı (n=25)	50.000 IU/hafta	8 hafta	MS grubunda daha belirgin olarak IL-10 upregüle, IL-7A ve IL-6 downregüle edildi
Toghianifar ve ark, 2015 (43)	RRMS (n=94)	50.000 IU / 5 günde bir	12 hafta	Müdahale grubunda IL-17 düzeyinde önemli farklılık yok. Plasebo grubunda IL-17 seviyelerinde artış
Walawska-Hrycek ve ark, 2021 (59)	RRMS (n=44)	500-1000 IU/gün	12 ay	IL-10 ve TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ seviyelerinde artma
Sotirchos ve ark, 2016 (61)	MS (n=40)	800 IU/gün ve 10.400 IU/gün	6 ay	Yüksek doz (10.400 IU/gün) grubunda IL-17 üreten CD4+T hücre oranında azalma
Camu ve ark, 2019 (62)	RRMS (n=181)	100.000 IU/ 2 haftada bir	96 hafta	EDDS skorunda ve yeni T1 lezyonlarında azalma
Hupperts ve ark, 2019 (63)	RRMS (n=229)	14.000 IU/gün	48 hafta	Yeni lezyonların oluşumunda azalma
Dörr ve ark, 2020 (64)	MS (n=41)	200-10.200 IU/gün	18 ay	Klinik ve radyolojik sonuçlarda önemli farklılık yok

MS: Multiple Skleroz, RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz, EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

Orta derecede oral dozlar (2000 ve 4000 IU/gün) kullanılan D3 vitamin takviyesi MS tedavisinde ek olarak uygulanabilir (20). Bu dozun, hiperkalsemi gibi ciddi riskler olmaksızın düşük serum 25(OH)D düzeylerini iyileştirmek ve inflamatuvar bileşenleri üzerinde olumlu etkileri gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Başlangıçta çok düşük düzeyde (10 ng/mL altında) serum 25(OH)D düzeyine sahip bireylerde optimal serum 25(OH)D düzeyine daha hızlı

ulaşmak için kontrollü bir şekilde yükleme dozu yapılabileceği, fakat hiperkalsemi durumunun gelişip gelişmediği ile kontrollerinin de düzenli olarak yapılması gerekmektedir (20,53).

## 2. SONUÇ

Düşük D vitamini düzeyi MS'in gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekte olup serum 25(OH)D seviyeleri için yetersizlik durumunun giderilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda MS hastalarının tedavi sürecine destek olmak için uygulanan D vitamini takviyelerinin temel amacı serum 25(OH)D düzeylerini normal aralıkta tutmaya çalışmak olmalıdır. Genel olarak ılımlı dozlarda D vitamini takviyesi, MS'in önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek doz D vitamini takviyelerinin ise olumlu sonuçları olmakla birlikte kötü klinik sonuçlarda ilişkili olabileceğini belirten çelişkili sonuçlar mevcuttur, hastalar özellikle hiperkalsemi açısından değerlendirilmelidir. Serum 25(OH)D düzeyleri mevsimsel değişimlerde göz önünde bulundurularak düzenli olarak takip edilmeli, bununla birlikte yeterli düzeyde güneşten ve diyet kaynaklarından D vitamini alımı sağlanmalıdır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Zorzella-Pezavento, S. F. G., Mimura, L. A. N., Denadai, M. B, De Souza, W. D. F., de Campos Fraga-Silva, T. F., & Sartori, A. (2022). Is there a window of opportunity for the therapeutic use of vitamin D in multiple sclerosis?. *Neural Regen Res*, 17(9), 1945.
2. Bahmani, E., Hoseini, R., & Amiri, E. (2022). The effect of home-based aerobic training and vitamin D supplementation on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis during COVID-19 outbreak. *Science & Sports*, 37(8), 710-719.
3. Fatima, M., Lamis, A., Siddiqui, S.W., Ashok, T., Patni, N., & Fadiora, O. E. (2022). Therapeutic role of Vitamin D in multiple sclerosis: An essentially contested concept. *Cureus*, 14(6).
4. Bardak, N. (2018). D vitamini ve Multiple Skleroz İlişkisi. *Turkiye Klinikleri J Health Sci*, 3(1), 66-70.
5. Brütting, C., Stangl, G. I., & Staeger, M. S. (2021). Vitamin D, Epstein-Barr virus, and endogenous retroviruses in multiple sclerosis-facts and hypotheses. *J Integr Neurosci*, 20(1), 233-238.
6. Galoppin, M., Kari, S., Soldati, S., Pal, A., Rival, M., Engelhardt, B., et al. (2022). Full spectrum of vitamin D immunomodulation in multiple sclerosis: mechanisms and therapeutic implications. *Brain Commun*, 4(4), fcac171.
7. Nourbakhsh, B., & Mowry, E. M. (2019). Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *Continuum (Minneapolis)*, 25(3), 596-610.
8. Ashtari, F., Madanian, R., Zarkesh, S. H., & Ghalamkari, A. (2022). Serum levels of interleukin-6 and Vitamin D at the onset of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A pilot study. *Journal of Research in Medical Sciences*, 27(1), 67.
9. Kim, D., Witt, E. E., Schubert, S., Sotirchos, E., Bhargava, P., Mowry, E. M., et al. (2022). Peripheral T-Cells, B-Cells, and Monocytes from Multiple Sclerosis Patients

- Supplemented with High-Dose Vitamin D Show Distinct Changes in Gene Expression Profiles. *Nutrients*, 14(22), 4737.
10. Janoušek, J., Pilařová, V., Macáková, K., Nomura, A., Veiga-Matos, J., Silva, D. D. D., et al. (2022). Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 59(8), 517-554.
  11. Lemke, D., Klement, R. J., Schweiger, F., Schweiger, B., & Spitz, J. (2021). Vitamin D resistance as a possible cause of autoimmune diseases: a hypothesis confirmed by a therapeutic high-dose vitamin D protocol. *Front Immunol*, 1110.
  12. Häusler, D., & Weber, M. S. (2019). Vitamin D Supplementation in Central Nervous System Demyelinating Disease—Enough Is Enough. *Int J Mol Sci*, 20(1), 218.
  13. Heures, N. (2017). Vitamin D testing—where are we and what is on the horizon?. In: Advances in clinical chemistry. *Adv Clin Chem*, 78, 59-101.
  14. Sintzel, M. B., Rametta, M., & Reder, A. T. (2018). Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Ther*, 7(1), 59-85.
  15. Boltjes, R., Knippenberg, S., Gerlach, O., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2021). Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: an expert opinion based on the review of current evidence. *Expert Rev Neurother*, 21(6), 715-725.
  16. Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud-Péchoux, S., Clerson, P., de Paz, R., & Souberbielle, J. C. (2012). Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord*, 5(4), 187-198.
  17. Maghbooli, Z., Omidifar, A., Varzandi, T., Salehnezhad, T., & Sahraian, M. A. (2021). Reduction in circulating vitamin D binding protein in patients with multiple sclerosis. *BMC neurol*, 21(1), 1-8.
  18. Grut, V., Biström, M., Salzer, J., Stridh, P., Lindam, A., Alonso-Magdalena, L., et al. (2022). Free vitamin D3 index and vitamin D-binding protein in multiple sclerosis: A presymptomatic case-control study. *Eur J Neurol*, 29(8), 2335-2342.
  19. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502-21.
  20. Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord*, 14, 35-45.
  21. Gombash, S. E., Lee, P. W., Sawdai, E., & Lovett-Racke, A. E. (2022). Vitamin D as a risk factor for multiple sclerosis: immunoregulatory or neuroprotective? *Front Neurol*, 895.
  22. Ghareghani, M., Reiter, R. J., Zibara, K., & Farhadi N. (2018). Latitude, vitamin D, melatonin, and gut microbiota act in concert to initiate multiple sclerosis: a new mechanistic pathway. *Front Immunol*, 9, 2484.
  23. Vitkova, M., Diouf, I., Malpas, C., Horakova, D., Havrdova, E. K., Patti, F., et al (2022). Association of latitude and exposure to ultraviolet B radiation with severity of multiple sclerosis: an international registry study. *Neurology*, 98(24), e2401-e2412.
  24. Forouhari, A., Taheri, G., Salari, M., Moosazadeh, M., & Etemadifar, M. (2021). Multiple sclerosis epidemiology in Asia and Oceania; A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 54, 103119.
  25. Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(10), 1132-1141.
  26. Sabel, C. E., Pearson, J. F., Mason, D. F., Willoughby, E., Abernethy, D. A., & Taylor, B. V. (2021). The latitude gradient for multiple sclerosis prevalence is established in the early life course. *Brain*, 144(7), 2038-2046.

27. Watad, A., Azrielant, S., Soriano, A., Bracco, D., Much, A. A., & Amital, H. (2016). Association between seasonal factors and multiple sclerosis. *Eur J Epidemiol*, 31(11), 1081-9.
28. Nielsen, N. M, Munger, K. L, Koch-Henriksen, N, Hougaard, D. M, Magyari, M, Jørgensen K. T., et al. (2017). Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*, 88(1), 44-51.
29. Breuer, J., Loser, K., Mykicki, N., Wiendl, H., & Schwab, N. (2019). Does the environment influence multiple sclerosis pathogenesis via UVB light and/or induction of vitamin D?. *J Neuroimmunol*, 329, 1-8.
30. Wang, R. (2022). Mendelian randomization study updates the effect of 25-hydroxyvitamin D levels on the risk of multiple sclerosis. *J Transl Med*, 20, 1-10.
31. Agnello, L., Scazzone, C., Sasso B. L., Ragonese P., Milano S., Salemi G., et al. (2018). CYP27A1, CYP24A1, and RXR- $\alpha$  Polymorphisms, Vitamin D, and Multiple Sclerosis: a Pilot Study. *J Mol Neurosci*, 66(1), 77-84.
32. Imani, D., Razi, B., Motallebnezhad, M., & Rezaei, R. (2019). Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis. *BMC Neurol*, 19(1), 339.
33. Bulan, B., Hoscan, A. Y., Keskin, S. N., Cavus, A., Culcu, E. A., Isik, N., et al. (2022). Vitamin D receptor polymorphisms among the Turkish population are associated with multiple sclerosis. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 25(1), 41-50.
34. Alanazi, A. (2022). Epstein–Barr Virus (EBV) and Multiple Sclerosis Disease: A Biomedical Diagnosis. *Comput Intell Neurosci*, 2022.
35. Gandhi, F., Jhaveri, S., Avanthika, C., Singh, A., Jain, N., Gulraiz, A., et al. (2021). Impact of vitamin D supplementation on multiple sclerosis. *Cureus*, 13(10).
36. AL-Eitan, L., Qudah, M. A., & Qawasmeh, M. A. (2020). Association of Multiple Sclerosis Phenotypes with Single Nucleotide Polymorphisms of IL7R, LAG3, and CD40 Genes in a Jordanian Population: A Genotype-Phenotype Study. *Biomolecules*, 10(3), 356.
37. Conway, S. E., Healy, B. C., Zurawski, J., Severson, C., Kaplan, T., Stazzone, L., et al. (2022). COVID-19 severity is associated with worsened neurological outcomes in multiple sclerosis and related disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 63, 103946.
38. Maghbooli, Z., Sahraian, M. A., Ebrahimi, M., Pazoki, M., Kafan, S., Tabriz, H. M., et al. (2020). Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS one*, 15(9), e0239799.
39. Hashemi, R., Morshedi, M., Jafarabadi, M. A., Altafi, D., Hosseini-Asl, S. S., & Rafie-Arefhosseini S. (2018). Anti-inflammatory effects of dietary vitamin D3 in patients with multiple sclerosis. *Neurol Genet*, 4(6), e278.
40. Feige, J., Moser, T., Bieler, L., Schwenker, K., Hauer, L., & Sellner, J. (2020). Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of potentials and threats” *Nutrients*, 12(3), 783.
41. Khosravi-Largani, M., Pourvali-Talatappeh, P., Rousta, A. M., Karimi-Kivi, M., Noroozi, E., Mahjoob, A., et al. (2018). A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*, 10, 37-44.
42. Özkan, B., & Döneray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54(2), 99-119.
43. Toghianifar, N., Ashtari, F., Zarkesh-Esfahani, S. H., & Mansourian, M. (2015). Effect of high dose vitamin D intake on interleukin-17 levels in multiple sclerosis: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Neuroimmunol*, 285, 125-8.
44. Berezowska, M., Coe, S., & Dawes, H. (2019). Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review. *Int J Mol Sci*, 20(6), 1301.
  45. Mansoor, F., Kumar, V., Kumar, S., Kaur, N., Naz, S., Shahid, S., et al. (2021). Association between serum vitamin D levels and frequency of relapses in patients with multiple sclerosis. *Cureus*, 13(4).
  46. Moosazadeh, M., Nabinezhad-Male, F., Afshari, M., Nasehi, M. M., Shabani, M., Kheradmand, M. Et al. (2021). Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *AIMS neuroscience*, 8(2), 239.
  47. Wesnes, K., Myhr, K. M., Riise, T. K., Vistad S. S., Torkildsen, Ø., Wergeland, S., et al. (2021). Low vitamin D, but not tobacco use or high BMI, is associated with long-term disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 50, 102801.
  48. Beckmann, Y., Türe, S., & Duman S. U. (2020). Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA J*, 11(1), 65-72.
  49. Martínez-Lapiscina, E. H., Mahatanan, R., Lee C. H., Charoenpong, P., & Hong J. P. (2020). Associations of serum 25 (OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 411, 116668.
  50. Hanaei, S., Sahraian, M. A., Mohammadifar, M., Ramagopalan, S. V., & Ghajarzadeh, M. (2021). Effect of vitamin D supplements on relapse rate and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med*, 12.
  51. Holmøy, T., Kampman, M. T., & Smolders, J. (2012). Vitamin D in multiple sclerosis: implications for assessment and treatment. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, 12(9), 1101-1112.
  52. Wingerchuk, DM, & Weinshenker, BG (2016). Relaps multipl skleroz için hastalık modifiye edici tedaviler. *Bmj*, 354.
  53. Smolders, J., Torkildsen, Ø., Camu, W., & Holmøy, T. (2019). An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 33(12), 1187-99.
  54. Häusler, D., Torke, S., & Weber, M. S. (2020). High-Dose Vitamin D-Mediated Hypercalcemia as a Potential Risk Factor in Central Nervous System Demyelinating Disease. *Front Immunol*, 11, 301.
  55. Biström, M., Alonso-Magdalena, L., Andersen, O., Jons, D., Gunnarsson, M., Vrethem, M., et al. (2019). High serum concentration of vitamin D may protect against multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 5(4), 1-5.
  56. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 20;296(23), 2832-2838.
  57. Salzer, J., Hallmans, G., Nyström, M., Stenlund, H., Wadell, G., & Sundström, P. (2012). Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(21), 2140-2145.
  58. McLaughlin, L., Clarke, L., Khalilidehkordi, E., Butzkueven, H., Taylor, B., & Broadley, S. A. (2015). Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of neurology*, 265(12), 2893-2905.
  59. Walawska-Hrycek, A., Galus, W., Hrycek, E., Kaczmarczyk, A., & Krzystanek, E. (2021). The impact of vitamin D low doses on its serum level and cytokine profile in multiple sclerosis patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), 2781.

60. Yuan, X., Guo, L., Jiang, C., Yang, X., & Huang, J. (2021). The effect of different administration time and dosage of vitamin D supplementation in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroimmunomodulation*, 28(3), 118-128.
61. Sotirchos, E. S., Bhargava, P., Eckstein, C., Van Haren, K., Baynes, M., Ntranos, A., et al. (2016). Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*, 86(4), 382-90.
62. Camu, W., Lehert, P., Pierrot-Deseilligny, C., Hautecoeur, P., Besserve, A., Deleglise, A. S. J., et al. (2019). Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 6(5), e597.
63. Hupperts, R., Smolders, J., Vieth, R., Holmøy, T., Marhardt, K., Schlupe, M., et al. (2019). Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Neurology*, 93(20), e1906-e1916.
64. Dörr, J., Bäcker-Koduah, P., Wernecke, K. D., Becker, E., Hoffmann, F., Faiss, J., et al. (2020). High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis—results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 6(1), 1-8.