

## Kronik Yorgunluk Sendromu Beslenme İlişkisi

### *Nutritional Relationship with Chronic Fatigue Syndrome*

Aslı Onur<sup>1</sup>

Geliş tarihi/Received: 07.09.2022 • Kabul tarihi/Accepted: 02.12.2022

#### ÖZET

Kronik yorgunluk sendromu (KYS); eğitimsel, mesleki, sosyal veya kişisel faaliyetlerde yorgunluğa ve uzun süreli sakatlığa neden olan sistemik multifaktöryel bir hastalıktır. Bu hastalığın tanı ve tedavisi, semptomlarının fazla olmasından, tanı testlerinin ve kesin bir tedavi yönteminin olmamasından dolayı zordur. Tedaviler genellikle doktorlar tarafından semptom bazlı olarak önerilmektedir. Bunun yanında semptomatik tedavide beslenmenin önemi artmaktadır. Bazı besin ögesi eksikliklerinin, KYS'nin semptomlarının alevlenmesinde etkisi olduğu bildirilmektedir. Besin ögesi eksiklikleri KYS'nin klinik belirtilerine katkıda bulunduğu gibi iyileşme sürecinin uzamasına da neden olur. Beslenmede yapılacak değişiklikler ve besin desteği kullanımının KYS'nin iyileşmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, besinlerin terapötik yararları görülmektedir. Bu nedenle, KYS'li hastaların beslenme durumlarının değerlendirilip, eksikliği görülen besin öğelerinin yerine konması gerekmektedir. Bu derleme makalede, KYS'de vitamin-mineral yetersizlikleri ile besin takviyelerinin potansiyel faydaları hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

*Anahtar kelimeler: Miyaljik ensefalomyelit, kronik yorgunluk sendromu, beslenme, besin takviyesi*

#### ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a multifactorial disease that causes fatigue and long-term disability in educational, occupational, social, and personal activities. Diagnosis and treatment of this disease is difficult due to its many symptoms, lack of diagnostic tests, and a definitive treatment method. Treatments are usually recommended by medical doctors on a symptom-based basis. In addition, the importance of nutrition in symptomatic treatment is increasing. It has been reported that some nutrient deficiencies have an effect on the exacerbation of the symptoms of CFS. Nutrient deficiencies are likely not only contribute to the clinical manifestations of CFS but also impair the healing process. It is thought that the changes to be made in the diet and the use of food supplements may be effective in the improvement of CFS. Studies have shown the therapeutic benefits of nutrients. For this reason, patients with CFS should be evaluated in terms of nutrition and nutrients that are deficient should be replaced. In this review article, it is aimed to provide information about vitamin-mineral deficiencies and the potential benefits of food supplementation in CFS.

*Keywords: Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome, nutrition, food supplement*

1. **İletişim/Correspondence:** Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye  
E-posta: dyt.aslionur@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-3099-8479>

## GİRİŞ

Miyaljik ensefalomiyelit (ME) olarak da bilinen kronik yorgunluk sendromu (KYS) çeşitli fakat tutarlı bir dizi semptomun eşlik ettiği, altı aydan uzun süren açıklanamayan yorgunluk, dikkat dağınıklığı, uykusuzluk, eklem ve baş ağrısıyla karakterize bir sendromdur (1). Eğitimsel, mesleki, sosyal veya kişisel faaliyetlerde yorgunluğa ve uzun süreli sakatlığa neden olan sistemik ve multifaktöriyel hastalık olarak da bilinmektedir (2). KYS, ilk olarak 1988 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (the Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından tanımlanmış (3) ve 1990 yılında Cambridge Üniversitesi'nde düzenlenen Birinci Dünya Sempozyumu'nda benimsenmiştir (4). Günümüzde Uluslararası Hastalık Sınıflamasında (International Classification of Diseases-ICD) nörolojik hastalıklar başlığı altında yer almaktadır (5).

Kronik yorgunluk sendromu; merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve kardiyovasküler sistemdeki düzensizlikleri, ayrıca hücresel enerji metabolizması ve iyon taşınmasındaki işlev bozukluklarını içeren bir hastalıktır (5). Altta yatan patofizyoloji, tam olarak açıklanamamıştır ve etiyolojisi hala belirsizliğini korumaktadır (5,6). Biyolojik, sosyal ve psikolojik faktörler dahil olmak üzere birden fazla etiyolojiye sahip bir durum olma olasılığı yüksektir (6). KYS'nin etiyolojisinin bilinmemesi ayrıca spesifik bir patogeneze sahip olmaması nedeniyle tanı koyduracak patolojik testler bulunmamaktadır (1). Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine-IOM),

2015 yılında KYS için güncellenmiş tanı kriterlerini yayınlamıştır. Yeni kriterler; yorgunluk, egzersiz sonrası halsizlik, uykuyla dinlenememe ile bilişsel bozukluklar veya ortostatik intoleransın eşlik ettiği işlevde önemli bozulmalar ile karakterizedir (Tablo 1). Semptomların en az orta yoğunlukta olması ve en az altı aylık bir süre boyunca mevcut olması KYS tanısının konulması için gereklidir (7).

Kronik yorgunluk sendromlu hastalar; farklı şiddetlerde, sıklıkta ve sürede eşlik eden farklı semptomlar bildirmektedir (5). Ayrıca bu semptomlar; fiziksel, psikolojik, bilişsel, sosyal ve mesleki işlevlerde ciddi bozulmalara yol açabilen zayıflatıcı durumlardır. Bazı hastalar, hastalık öncesi işlevsellik düzeylerinin bir kısmını veya tamamını güçlükle sürdürebilirken diğerleri faaliyetlerini ciddi şekilde kısıtlamaktadır (8). Hastalığın prognozu kendi bakımını yapabilen ancak faaliyetlerde azalmayla sonuçlanan hafif şiddetli KYS'den; çoğunlukla yatalak kalınan, günlük aktivitelerin çoğunu bağımsız yapamayan ışığa, sese ve diğer duyuşsal uyaranlara karşı aşırı hassas çok şiddetli KYS'ye kadar seyredebilmektedir (9).

Kronik yorgunluk sendromunun prevalansının belirlenmesi için yapılan bir meta-analizde, KYS'nin ortalama prevalansının %1.40, birikimli prevalansının %0.89 olduğu bildirilmektedir (10). Yaygınlık oranı kullanılan tanı kriterlerine, coğrafi bölgeye ve cinsiyete göre değişmekte olup kadınlarda görülme sıklığının erkeklere oranla üç kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (7).

### Tablo 1. Kronik yorgunluk sendromu için IOM tanı kriterleri (7)

Tanı için hastaların üç semptomda da sahip olmaları gerekmektedir.

1. Altı aydan daha uzun süren, mesleki-egitim-sosyal-kişisel aktivitelerde kısıtlama yapan, yeni gelişmiş, eforunda kısıtlanma yapmayan ve egzersiz testleriyle gösterilemeyen yorgunluk
2. Egzersiz sonrası halsizlik<sup>a</sup>
3. Uykuyla dinlenememe<sup>a</sup>

Tanı için hastaların 2 semptomdan en az birine sahip olmaları gerekmektedir.

1. Bilişsel bozukluk<sup>a</sup>
2. Ortostatik intolerans

<sup>a</sup> Semptomların sıklığı ve şiddeti değerlendirilmelidir. Kronik yorgunluk sendromu tanısı, hastalarda bu semptomların en az yarısında orta, önemli veya şiddetli yoğunlukta yoksa sorgulanmalıdır.

Kronik yorgunluk sendromunda tanı, tedavinin en önemli basamağını oluştursa da hastalığın etiolojisindeki bilinmezlik sebebiyle hala dünya çapında onaylanmış bir tıbbi tedavi bulunmamaktadır. Genellikle semptomlara yönelik tedaviler önerilmektedir (11). Bunun yanı sıra kusma ve bağırsak faaliyetlerindeki düzensizlikler gibi gastrointestinal sistem sorunlarından ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerden dolayı semptomatik tedavide beslenmenin önemi de artmaktadır (12,13). KYS'li hastaların beslenmelerinde yapılacak düzenlemeler olumlu sonuçlara neden olmaktadır. On dört araştırmayla yapılan sistematik bir derlemede, KYS'li hastaların kronik hastalıklarında yapılan tıbbi tedavilerin yanı sıra beslenme düzeninde yapılacak değişikliklerin ve besin ögesi takviyesi kullanımının da etkili olabileceği sonucuna varılmış ancak kanıt düzeyinin yeterli olmadığı belirtilmiştir (1).

### **Kronik Yorgunluk Sendromu Patogenezinde Oksidatif Stres ve Mitokondri Disfonksiyonu**

Kronik yorgunluk sendromunun patogenezinde; serbest radikallerin aşırı üretimi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen bozukluğu, immün fonksiyon düzensizlikleri, mitokondriyal fonksiyon ve enerji metabolizması bozukluğu olduğu düşünülmektedir (14,15). KYS'de görülen semptomlar, oksidatif stresin (OS) ya doğrudan ya da dolaylı etkilerine bağlanmaktadır. OS'in rolü kesin olarak kanıtlanmamış olsa da KYS'li bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla artmış lipit ve protein oksidasyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, KYS'nin düşük seviyeli inflamasyon ve oksidatif ve nitrozatif stres yolları ile karakterize olduğuna dair fikir birliği bulunmaktadır (16).

Oksidatif ve nitrozatif stres ürünlerinin etkileriyle hücre ve metabolik işlev bozukluğu sonucunda enerji üretiminde azalma olmaktadır. Devam eden anormalliklerin bir sonucu olarak çeşitli yan ürünler üretilebilmektedir. Bunlar arasında; yüksek seviyede reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit sentaz (NOS)

ve özellikle vücutta yüksek seviyede bulunduğu hücre sinyali, işleyişini, yapısını etkileyen serbest radikaller bulunmaktadır. Serbest radikallerin ve özellikle artan nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit seviyelerindeki artışın KYS'de rol oynadığı varsayılmaktadır (15).

Mitokondriyal disfonksiyonun varlığı, KYS'li hastalarda ağrı ve yorgunluğu açıklayan bir hipotezdir. KYS'li hastalarda periferik ve merkezi sinir dokusundaki mitokondriyal disfonksiyon, büyük miktarda ROS tarafından indüklenebilir. Bu oksijen radikalleri mitokondriyal fonksiyonun kendileri tarafından üretilmektedir. Artan ROS üretiminin yanı sıra, dokudaki çeşitli antioksidanların seviyeleri de düşmektedir. Güçlü oksidanların ortadan kaldırılması enzimatik olmayan bir işlemdir ve C, E vitamini, koenzim Q10 (CoQ10) gibi antioksidanlar tarafından yapılmaktadır. Artan ROS üretimi ve düşük antioksidan seviyelerinin yanı sıra, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökinler (IL) gibi inflamatuvar belirteçler de inflamasyonlu ortamdaki mitokondriyal fonksiyonu doğrudan etkilemektedir (17). Özellikle IL-6, yorgunlukla bağlantılı "uyku faktörü" olarak adlandırılmakta ve KYS'deki yorgunluğu kısmen açıklamaktadır (18).

Mitokondriyal disfonksiyondan dolayı oksijen ve besin öğelerinin hücreye girişinin azalması, hücre fonksiyonunun ve enerji metabolizmasının bozulmasına, hücrenin enerji üretme yeteneğinin azalmasına yol açar. Bu nedenle KYS'li hastalarda, hipometabolik bir durum yaşanmaktadır. Bu aşamada, KYS semptomlarının şiddetlenmesi muhtemeldir (15).

Mitokondriyal disfonksiyona neden olan faktörlere karşı koymak için antioksidan besin öğelerinin alımı ve mitokondriyal antioksidan fonksiyonunun sürdürülmesi önemlidir (17). KYS'de azalan antioksidan kapasitenin artırılması için yetersizliği görülen besin öğelerinin yerine konması şeklinde yapılacak olan takviye tedavilerin, hastaların semptomlarını ve yaşam kalitelerini iyileştirmenin güvenli ve kolay bir yolu olabileceği bildirilmektedir (16).

### **Kronik Yorgunluk Sendromunda Besin Takviyesi Yaklaşımları**

Kronik yorgunluk sendromunun ortaya çıkması, OS ve proinflatuvar durumlarla ilişkilidir. Çeşitli besin/besin öğelerinin OS'i ve inflamasyonu azaltmasının yanı sıra bu besin öğelerinin ağrı ve yorgunluk semptomlarını etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir (18). KYS'li hastalarda ağrı şikayetleriyle ilişkili olabilecek CoQ10, çinko (Zn) ve magnezyum (Mg) gibi çeşitli besin öğeleri azalmaktadır. Bu nedenle, KYS'li hastalar, klinik semptomlarını iyileştirmek için vitaminler ve/veya mineraller gibi besin ögesi takviyelerini yaygın olarak kullanmaktadır (17,18).

### **Esansiyel Yağ Asitleri**

Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda esansiyel yağ asidi (EFA) seviyelerinin düşük olması yaygın bir durum olarak belirtilmektedir (19). Biyolojik olarak aktif EFA metabolitlerinde aşırı veya uzun süreli fizyolojik strese bağlı değişiklikler oluşmaktadır. EFA metabolitlerindeki bu değişiklikler; KYS'de görülen bağışıklık, endokrin ve sempatik sinir sistemi işlev bozukluklarına yol açabilmektedir. Ayrıca, EFA takviyesinin KYS tedavisi için etkili olabileceği düşünülmektedir (20). Yapılan bir çalışmada, KYS'li olan ve başlangıçtaki plazma EFA seviyeleri düşük olan hastalar, üç ay boyunca 36 mg gama-linolenik asit (GLA), 17 mg eikosapentaenoik asit (EPA), 11 mg dokosaheksaenoik asit (DHA) ve 255 mg linoleik asit içeren kapsül ya da plasebo almıştır. Üç ay sonra EFA takviyesi alanlar, plasebo alanlara kıyasla ağrı, yorgunluk ve mutsuzluk gibi semptomlarda azalma olduğunu bildirmiştir (21).

İnflatuvar durum, antiinflatuvar özelliklere sahip olan omega-3(n-3) çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) terapötik kullanımı için patofizyolojik bir nedendir. EPA ve DHA gibi antiinflatuvar n-3 PUFA ya da proinflatuvar özelliklere sahip omega-6 (n-6) PUFA oluşumu, desatüraz yollarını etkilemektedir. Ayrıca hücre membranında fosfolipitlerin yetersizliği, nörotransmisyonunda ve beyin fonksiyonunda azalmaya

neden olmasının yanında immün ve inflamatuvar yanıtta bozulmaya da neden olmaktadır (18).

Omega-3 PUFA'ların antiinflatuvar etkisi dışında yorgunluğu azaltıcı etkileri de bulunmaktadır (18). Yapılan kohort bir çalışmada, metabolomiklerin ve dolaşımdaki azalmış EPA seviyelerinin, fibromiyaljili kadınlarda yorgunluk ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca meme kanserinden iyileşenlerde yapılan gözlemsel çalışmalarda, düşük n-3 PUFA ile yüksek n-6 PUFA alımlarının daha yüksek inflamasyon seviyeleri ve daha kötü yorgunluk skorları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (23). Akciğer kanserli 84 hastanın katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, 2.2 mg/gün EPA içeren oral beslenme desteğinin etkileri test edilmiş ve iki kür kemoterapiden sonra müdahale grubunda yorgunluğun daha fazla azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiş yalnızca C-reaktif proteinde (CRP) sınırdan bir farklılık saptanmıştır (24). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, 31 multiple sklerozlu hastada balık yağı (1.98 g/gün EPA ve 1.32 g/gün DHA) ile takviye edilmiş düşük yağlı bir diyetin (enerjinin %15'i yağdan) etkileri zeytinyağı ile takviye edilmiş normal yağlı bir diyetle (enerjinin  $\leq$ %30'u yağdan) karşılaştırılmıştır. Balık yağı takviyesi alan grupta altı ay sonra yorgunlukta önemli bir azalma görülmüştür (25).

### **Koenzim Q10**

Güçlü bir doğal antioksidan olan CoQ10'in plazma seviyesinin KYS'li hastalarda düşük olduğu bildirilmektedir. CoQ10, mitokondriyal işlevi artırma potansiyeline sahip bir kofaktördür ve mitokondriyal adenozin-tri-fosfat (ATP) üretimi ve hücrel metabolizma homeostazında kritik role sahiptir. Ayrıca antioksidan özellik gösteren CoQ10, lipit peroksidasyonunu ve OS'nin neden olduğu deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını azaltabilen güçlü serbest radikal süpürücüdür (26). Yapılan bir çalışmada, 20 KYS'li hastada oral CoQ10 takviyesi (300 mg/gün) başlandıktan sonra, dikkate değer



bir klinik iyileşme görülmüştür (27). Bunlardan yola çıkarak CoQ10'in; yorgunlukta ve oksidatif hasarda azalmaya, mitokondriyal fonksiyonda iyileşmeye ve KYS'nin fizyopatolojisinde rol oynayan enerji metabolizmasında artışa neden olduğu düşünülmektedir (26).

### Vitaminler

Kronik yorgunluk sendromunda sık görülen yorgunluk ve depresyon gibi bulgular folik asit eksikliğinin öne çıkan belirtileridir (28). Ancak folik asit eksikliği olan KYS'li hastalarda 800 mcg/gün folik asit takviyesinin yorgunluğu iyileştirme için yeterli olmadığı saptanmış olup, uzun süre ve yüksek dozlarda folik asit takviyesinin gerekebileceği belirtilmektedir (19).

Folik asitte olduğu gibi B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinde de yorgunluk ve depresyon görülmektedir (28). KYS'li hastalarda B<sub>12</sub> vitamini takviyesinin doz ve süreye göre etkisini kanıtlayan bilimsel veri bulunmamaktadır. Ancak enjeksiyonla verilen yüksek doz B<sub>12</sub> vitaminin KYS'de analjezik etkisinden dolayı etkili olduğu düşünülmektedir (19). Lapp ve Cheney'in (29) yaptıkları çalışmada, başlangıçta, küçük miktarlarda B<sub>12</sub> vitamini takviyesi verildiğinde iyileşme olmayan hastalarda deri altı veya kas içine yapılan ve doz 2.500-5.000 mcg siyanokobalamine çıkarıldığında tedaviden sonraki 2-3 hafta içinde enerji, dayanıklılık veya genel iyilik halinde bir artış olduğu saptanmıştır.

Regland et al.'ın (30) yaptığı çalışma, KYS'li hastalarda B<sub>12</sub> vitamin enjeksiyonu ve oral folik asit desteğinin yorgunluk üzerindeki olumlu etkilerini bildiren ilk çalışmadır. Uzun süre (altı aydan birkaç yıla kadar) B<sub>12</sub> vitamini/folik asit takviyesinin birlikte kullanımı, KYS'nin klinik seyrini olumlu etkilediği gösterilmiştir (2). KYS'li hastaların beyin omurilik sıvısında homosistein seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Homosistein ve metaboliti N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü, nörotoksik potansiyellere sahiptir. Folik asit ve B<sub>12</sub> vitamin eksikliği, homosistein ve NMDA reseptör artışına neden olmaktadır. Bu durum folik asit ve B<sub>12</sub> vitamininin, KYS'de omurilik duyarlılığının

tetikleyicileri ve nöropatik ağrının olası nedenleri olarak düşünülmesini sağlamaktadır (30). Oral folik asitle B<sub>12</sub> vitamini enjeksiyonunun birlikte kullanılması KYS'li hastalarda bu iki vitaminin ayrı ayrı kullanımından daha fazla olumlu etki yarattığını göstermiştir. Bununla birlikte, optimal dozlar ve iyileşme oranı bireysel olarak farklılık gösterebilmektedir (1).

Kronik yorgunlukla birlikte aktivite düzeyinin ve güneşe maruziyetin azalması, deride D vitamini sentezini azaltmaktadır. Buna bağlı olarak KYS'li hastalarda, dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D (25OHD) seviyeleri düşük bulunmaktadır (31). Ayrıca, düşük 25OHD seviyeleri arterioskleroz, bozulmuş endotelial fonksiyon, inflamasyon belirteçleri ve OS ile ilişkilidir. Özellikle aktivite düzeyi azalan veya inflamatuvar bir duruma yol açan hastalıklara sahip bireylerde 25OHD seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (32). Yüksek doz D vitamini (8 hafta boyunca 50.000 IU/hafta ve ardından 1.000 IU/gün) takviyesi sonucu artan serum D vitamini seviyesiyle KYS kaynaklı yorgunluğun paralel olarak azaldığı gösterilmiştir (18). Ancak yapılan bir çalışmada aralıklı, yüksek doz D vitamini (6 ay boyunca her 2 ayda bir 100.000 IU oral D<sub>3</sub> vitamini) takviyesinin KYS'li hastalarda vasküler sağlığı, inflamasyonu, OS'yi veya semptomları iyileştirdiğine dair kanıt bulunamamıştır (32).

A vitamini (retinoik asit), proinflamatuvar etkileri olan T-yardımcı (Th) hücrelerin yanı sıra farklı inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu ve bunların transkripsiyon faktörlerini baskılayarak inflamasyonu dengeleyici etkileriyle bilinmektedir (18). Bir yıl boyunca yüksek doz A vitamini (25.000 IU/gün 6 ay boyunca ve ardından 6 ay boyunca 10.000 IU/gün retinil palmitat) takviyesi ile yorgunluğun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (33).

Yorgunluk, ağrı, bilişsel bozukluklar ve depresyon benzeri semptomlar, C vitamini eksikliğinin bilinen semptomlarıdır. Bu nedenle, C vitamini takviyeleri yorgunluk da dahil olmak üzere C vitamini eksikliğinin semptomları azaltmakta ve antioksidan/

antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı nöroprotektif ve vazoprotektif etkiler yoluyla yorgunluğu gidermektedir (34). C vitamini, özellikle intravenöz olarak farmakolojik dozlarda uygulandığında antiinflamatuvar etkiler gösteren en etkili antioksidanlardan biridir. Endotel fonksiyonunu iyileştirmekte ve çeşitli nörotransmitterlerin sentezinde de enzimatik bir kofaktör olarak fonksiyon göstermektedir. Oral C vitamini uygulamasının hastalık durumunu iyileştirdiği ve KYS'yi engelleyebileceği düşünülmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, yorgunluğu azaltma ve iyileşme için gerekli C vitamini dozlarının 100-200 mg/kg/gün arasında olduğu saptanmıştır (35).

Serum E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol) konsantrasyonları ile önemli bir antioksidatif enzim olan süperoksit dismutazın (SOD) spesifik aktivitesi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardır. KYS'li hastaların serum E vitamini konsantrasyonları düşük bulunmuştur (36). Düşük E vitamini seviyelerinin artmış lipit peroksidasyonu ve KYS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük serum E vitamini seviyeleri ile yorgunluk arasında ilişki bulunmuştur ve KYS'li hastalarda E vitamini takviyesi önerilmektedir (16). Ancak mevcut tek literatür, E vitaminini de içeren multivitamin takviyesi üzerinedir (37).

### Mineraller

Kronik yorgunluk sendromunda en çok çalışılan elementlerden biri magnezyumdur (Mg) (16). Çalışmalar, KYS'li hastaların eritrositlerinde daha düşük seviyelerde Mg bulunması üzerine başlamıştır. Düşük Mg seviyelerinin azalan ATP ve bunun sonucunda oluşan kas zayıflığı ve yorgunluk ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (38). Serum Mg seviyeleri düşük olan 93 KYS'li hastada yapılan bir çalışmada, 10 mg/kg/gün oral Mg takviyesi alan grubun toplam antioksidan kapasitesindeki artış kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Serum Mg ve transferrin seviyelerinde artış, lipit peroksidasyon ürünlerinde (tiyobarbitürik asit reaktif maddeler-TBARS) ise azalma görülmüştür (39). Literatürde kesin sonuçlara varmak çok zor olsa da

Mg eksikliği olan birçok KYS'li hasta Mg takviyesinden fayda görmektedir (19).

Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda marjinal olarak eksikliği görülen minerallerden biri de çinkodur (Zn) (16). Zn eksikliğinin erken klinik belirtileri yorgunluk, depresyon, bilişsel bozukluklar ve disforiyi (ağır bir huzursuzluk veya memnuniyetsizlik hali) içermektedir ve bu semptomlar KYS'de de bulunmaktadır. Zn eksikliği bağışıklığın baskılanması, kas ağrısı ve yorgunluğa yol açmaktadır. Hücre dışı Zn seviyelerinin, muhtemelen hücresel membran seviyesindeki doğrudan bir etkisi nedeniyle, kastaki seğirme-gerginlik ilişkisini etkilediği rapor edilmiştir (37). Ancak, KYS'de Zn takviyesinin sonuçları henüz bildirilmemiştir, bu nedenle tedaviye potansiyel katkısı yalnızca tahmin edilebilir niteliktedir (19). Kemoterapi tedavisi alan yorgunluk semptomları bulunan kolorektal kanserli 24 hastada yapılan bir çalışmada, 16 hafta boyunca oral 70 mg/gün Zn takviyesi alan grubun yorgunluk skorları, plasebo grubuna kıyasla azalmıştır (40).

Selenyum (Se), insan vücudu için elzem bir elementtir (14). Doğada çok fazla Se-antagonistik toksik metal bulunması nedeniyle vücuda alınan Se mineralinin antagonist özellik gösteren metallerle etkileşime girerek emiliminin azalması ve buna bağlı olarak yetersizliğinin görülmesi veya Se fonksiyonlarının azalması, prostaglandin  $E_2$ 'nin ( $PGE_2$ ) sentezinin artmasına yol açmaktadır. Yetersiz Se ve diyetle yüksek oranda n-6/n-3 yağ yasitleri siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun artmasına neden olan sinyal yollarının aktivasyonuna, aynı zamanda prostaglandin sentezinde artışa neden olmaktadır.  $PGE_2$ , viral enfeksiyonlarla savaşan lökosit türlerinin baskılayıcısıdır.  $PGE_2$ , lökositlerde koruyucu olmayan enzimlerin ekspresyonunu arttırdığından, yetersiz Se durumunda ve yüksek n-6 PUFA alımında KYS'li bireylerde OS'yi arttırarak yorgunluğun artmasına neden olmaktadır (2).

Bazı besin öğelerinin KYS'deki etkileri Tablo 2'de kısaca özetlenmiştir (34-39).

**Tablo 2.** Bazı besin öğelerinin kronik yorgunluk sendromu üzerine etkileri

BESİN ÖGELERİ	ETKİLERİ	
<b>EFA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiinflatuvar n-3 PUFA'nın serumdaki düşük seviyesi ve/veya proinflatuvar n-6 PUFA'nın serumdaki yüksek seviyesi inflamasyon ve yorgunluk ile ilişkilidir.</li> <li>• n-3 PUFA'ların yorgunluğu azaltıcı etkileri bulunur.</li> </ul>	
<b>CoQ10</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioksidan etkileri olan CoQ10, mitokondriyal işlevi artırır ve ATP üretimi ile hücrel metabolizma homeostazında etkilidir.</li> <li>• CoQ10, lipit peroksidasyonunu ve OS'nin neden DNA hasarını azaltır.</li> <li>• CoQ10; yorgunlukta ve oksidatif hasarda azalmaya, mitokondriyal fonksiyonda iyileşmeye ve enerji metabolizmasında artışa neden olur.</li> </ul>	
<b>VİTAMİNLER</b>	<b>Folik Asit ve B<sub>12</sub> Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Folik asit ve B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinde yorgunluk ve depresyon oluşur.</li> <li>• Uzun süre ve yüksek dozlarda folik asit takviyesi KYS'nin tedavisinde etkilidir.</li> <li>• B<sub>12</sub> vitamin takviyesi KYS'de analjezik etki gösterir.</li> <li>• Folik asit ve B<sub>12</sub> eksikliğinde, homosistein ve metaboliti NMDA reseptörü artış gösterir. KYS'de görülen bu artış nöropatik ağrının olası nedenidir.</li> </ul>
	<b>D Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KYS'li hastaların serum 25OHD seviyeleri düşüktür.</li> <li>• Yüksek doz D vitamini takviyesi ile KYS kaynaklı yorgunluk azalır.</li> </ul>
	<b>A Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A vitamini, proinflatuvar etkileri olan Th hücrelerin yanı sıra farklı inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu ve bunların transkripsiyon faktörlerini baskılayarak inflamasyonu dengelemekte ve OS karşı hücreleri koruyarak yorgunluk oluşumunu önler.</li> </ul>
	<b>C Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C vitamini eksikliğinin bilinen semptomları arasında; yorgunluk, ağrı, bilişsel bozukluklar ve depresyon benzeri semptomlar bulunur.</li> <li>• C vitamini antioksidan ve antiinflatuvar özelliklerinden dolayı nöroprotektif ve vazoprotektif etkiler yoluyla yorgunluğu giderir.</li> </ul>
	<b>E Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük E vitamini seviyeleri artmış lipit peroksidasyonu ve KYS ile ilişkilidir.</li> <li>• Serum E vitamini ile antioksidatif enzim olan SOD arasında pozitif bir ilişki bulunur. Hücreleri OS'den koruyarak yorgunluğu önler.</li> </ul>
<b>MİNERALLER</b>	<b>Mg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Mg seviyesinin azalması; ATP üretiminin azalmasına, bunun sonucunda kas zayıflığına ve yorgunluğa neden olur.</li> <li>• Serum Mg ve transferrin seviyelerinde artış, TBARS'ta ve OS'de azalmaya neden olarak KYS'ye karşı koruma sağlar.</li> </ul>
	<b>Zn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zn eksikliği immün baskılanmaya, kas ağrılarına ve yorgunluğa yol açar.</li> <li>• Hücre dışı Zn seviyelerinin azalması kas seğirmesi ve kas gerginliğe neden olur.</li> </ul>
	<b>Se</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se eksikliği, COX-2 ekspresyonunun ve PG sentezinin artmasına neden olur. PGE2, lökositlerde koruyucu olmayan enzimlerin ekspresyonunu arttırdığından, Se eksikliğinde OS artarak yorgunluk oluşur.</li> </ul>

*ATP, adenozin-tri-fosfat; CoQ10, koenzim Q10; COX-2, siklooksijenaz-2; DNA, deoksiribonükleik asit; EFA, elzem yağ asidi; KYS, kronik yorgunluk sendromu; Mg, magnezyum; NMDA, N-metil-D-aspartat; n-3, omega-3; n-6, omega-6; OS, oksidatif stres; PG, prostaglandin; PUFA, çoklu doymamış yağ asidi; Se, selenyum; SOD, süperoksit dismutaz; TBARS, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler; Th, T-yardımcı; Zn, çinko*

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik yorgunluk sendromu multidisipliner bir yaklaşım gerektiren multisistemik bir hastalıktır. Bu durum, OS ve makromoleküllerin oksidasyonunu içeren patogeneze sahiptir. Günümüze kadar, KYS'nin tedavisinde birçok tamamlayıcı alternatif tedavi

incelenmiştir. Multivitamin-mineral takviyesi, OS'yi iyileştirerek hastaların semptomlarını azaltabilecek güvenli bir yardımcı tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Buna karşın KYS'nin yönetiminde, tamamlayıcı tedavi olarak beslenme tedavileri, hala oldukça yenidir. Vitamin-mineral takviyelerinin veya antiinflatuvar özellikteki bir besinin, yorgunluk

semptomlarını azaltmada güçlü bir şekilde etkili olabileceği hipotezini destekleyecek veriler yeterli değildir. KYS'de vitamin-mineral eksikliklerine ilişkin kanıtlar ve besin takviyesi almanın potansiyel faydaları hakkında daha fazla kanıt dayalı bilgiye ihtiyaç vardır. Ancak ciddi vitamin-mineral eksiklikleri KYS'nin klinik belirtilerinin şiddetlenmesinde, aynı zamanda iyileşme sürecinin uzamasında da etkili görünmektedir. KYS'nin çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olması nedeniyle beslenme müdahalesi, fiziksel aktivite ve psikolojik destek dahil çok yönlü bir yaklaşım önerilmektedir. Bu nedenle KYS'li hastalarda beslenme konusundaki önerileri netleştirmek ve pekiştirmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** *Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

1. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(3):247-59.
2. Björklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1000-7.
3. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108(3):387-9.
4. Hyde B, Goldstein J, Levine P. The Clinical and scientific basis of myalgic encephalomyelitis. *Chronic Fatigue Syndr.* 1992;8(3):185-9.
5. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *J Intern Med.* 2011;270(4):327-38.
6. Holgate ST, Komaroff AL, Mangan D, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: Understanding a complex illness. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(9):539-44.
7. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An IOM report on redefining an illness. *JAMA.* 2015;313(11):1101-2.
8. Carruthers BM. Definitions and aetiology of myalgic encephalomyelitis: How the Canadian consensus clinical definition of myalgic encephalomyelitis works. *J Clin Pathol.* 2007;60(2):117-9.
9. Bateman L, Basted AC, Bonilla HF, Chheda B V, Chu L, Curtin JM, vd. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Essentials of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(11):2861-78.
10. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020; 18(1):100.
11. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *J Gastroenterology.* 2002;122(4):1140-56.
12. Eyskens JB, Illegems J, De Nil L, Nijs J, Kampen JK, Moorkens G. Assessing chronic fatigue syndrome: Self-reported physical functioning and correlations with physical testing. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3):598-603.
13. Newberry F, Hsieh S-Y, Wileman T, Carding SR. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Clin Sci.* 2018;132(5):523-42.
14. Shao C, Song J, Zhao S, Jiang H, Wang B, Chi A. Therapeutic effect and metabolic mechanism of a selenium-polysaccharide from ziyang green tea on chronic fatigue syndrome. *Polymers (Basel).* 2018;10(11):1269-86.
15. Nacul L, O'Boyle S, Palla L, Nacul FE, Mudie K, Kingdon CC, et al. How myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) progresses: The natural history of ME/CFS. *Front Neurol.* 2020;11:826.
16. Maric D, Brkic S, Mikic AN, Tomic S, Cebovic T, Turkulov V. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2014;20:47-53.
17. Meeus M, Nijs J, Hermans L, Goubert D, Calders P. The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: Peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2013;17(9):1081-9.
18. Haß U, Herpich C, Norman K. Anti-inflammatory diets and fatigue. *Nutrients.* 2019;11(10):2315-38.
19. Werbach MR. Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. *Altern Med Rev.* 2000;5(2):93-108.
20. Christley Y, Duffy T, Martin CR. Interactions between diet, immune system and brain function in the symptom profile of chronic fatigue syndrome. In: Preedy VR, Watson RR, Martin CR, editors. *Handbook of Behavior, Food and Nutrition.* New York: Springer; 2011. p. 1845-57.



21. Castro-Marrero J, Sáez-Francàs N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: All roads lead to Rome. *Br J Pharmacol*. 2017;174(5):345-69.
22. Freidin MB, Wells HRR, Potter T, Livshits G, Menni C, Williams FMK. Metabolomic markers of fatigue: Association between circulating metabolome and fatigue in women with chronic widespread pain. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis*. 2018;1864(2):601-6.
23. Alfano CM, Imayama I, Neuhouser ML, Kiecolt-Glaser JK, Smith AW, Meeske K, et al. Fatigue, inflammation, and  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1280-7.
24. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nunez-Valencia C, Villanueva G, Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: Randomised trial. *Clin Nutr*. 2014;33:1017-23.
25. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids*. 2005;73:397-404.
26. Castro-Marrero J, Cordero MD, Segundo MJ, Sáez-Francas N, Calvo N, Román-Malo L, et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(8):679-85.
27. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Culic O, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, et al. Can coenzyme Q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(12):1356-61.
28. Pan W-H, Chang Y-P, Yeh W-T, Guei Y-S, Lin B-F, Wei I-L, et al. Co-occurrence of anemia, marginal vitamin B6, and folate status and depressive symptoms in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(3):170-8.
29. Lapp CW, Cheney PR. The rationale for using high-dose cobalamin (vitamin B12). *CFIDS Chronicle Physicians' Forum*. 1993(Fall);19-20.
30. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124648.
31. Witham M, Kennedy G, Belch J, Hill A, Khan F. Association between vitamin D status and markers of vascular health in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Int J Cardiol*. 2014;174(1):139-40.
32. Witham MD, Adams F, McSwiggan S, Kennedy G, Kabir G, Belch JJE, et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome-a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(3):287-94.
33. Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian M-A, Soltani D, Nafissi S, Togha M, et al. Effect of vitamin A supplementation on fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Allergy, Asthma Immunol*. 2016;15(1):13-9.
34. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of vitamin C in the treatment of post viral fatigue with focus on long COVID, based on a systematic review of IV vitamin C on fatigue. *Nutrients*. 2021;13(4):1154.
35. Kim S-H, Kim H-J, Kim S, Kang J-S, Koo YT, Lee SH, et al. A comparative study of antifatigue effects of taurine and vitamin C on chronic fatigue syndrome. *Pharmacol Pharm*. 2022;13(8):300-12.
36. Miwa K, Fujita M. Increased oxidative stress suggested by low serum vitamin E concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;136(2):238-9.
37. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Lower serum zinc in chronic fatigue syndrome (CFS): Relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. *J Affect Disord*. 2006;90(2-3):141-7.
38. Bitarafan S, Harirchian M-H, Nafissi S, Sahraian M-A, Togha M, Siassi F, et al. Dietary intake of nutrients and its correlation with fatigue in multiple sclerosis patients. *Iran J Neurol*. 2014;13(1):28.
39. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: Effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(3):374-82.
40. Ribeiro SMDF, Braga CBM, Peria FM, Martinez EZ, Rocha JJRD, Cunha SFC. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(1):24-8.