



Glütensiz Diyet Multiple Skleroz Hastalığında Etkili Olabilir Mi? Mini Bir Derleme

Can Gluten-Free Diet Be Effective in Multiple Sclerosis? A Mini Review

Zeyneb YILDIRIM^{*1}, İlknur Gökçe YILDIRIM²

¹Fit Akademi Beslenme Eğitimi ve Danışmanlığı, Ankara, Türkiye

²Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Multiple Skleroz patofizyolojisi ve etiyolojisi karmaşık olan merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif bir hastalıdır. Beslenme alışkanlıklarının hastalığın seyri üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Multiple Skleroz hastalarında glüten duyarlılığının prevalansında bir artış olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bununla beraber Multiple Skleroz hastaları arasında glütensiz diyet modelleri popüler olarak genel popülasyondan daha fazla uygulanmaktadır. Multiple Skleroz'da glütensiz diyetin olumlu etkisini gösteren çalışmaların yanı sıra etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Multiple Skleroz ile glüten ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır ve otoriteler şu anda Multiple Skleroz tedavisi için glütensiz bir diyet modelini öneri olarak vermemektedir. Multiple Skleroz'da glütensiz bir diyet modelini önermek için yapılan çalışmalar yetersizdir ve veriler içinde tutarsızlıklar vardır.

Anahtar kelimeler: Multiple skleroz, glüten, glüten duyarlılığı

Abstract:

Multiple sclerosis is a neurodegenerative disease of the central nervous system with complex pathophysiology and etiology. It is thought that eating habits have an impact on the course of the disease. There is insufficient evidence for an increased prevalence of gluten sensitivity in patients with Multiple Sclerosis. However, gluten-free diet patterns are more popular among Multiple Sclerosis patients than in the general population. While there are studies showing the positive effect of a gluten-free diet in Multiple

*Yazışma Adresi: Zeyneb Yıldırım, Fit Akademi Beslenme Eğitimi ve Danışmanlığı, Ankara, Türkiye

E-posta adresi: yildirimzeyneb@gmail.com

Gönderim Tarihi: 14 Şubat 2024. Kabul Tarihi: 24 Nisan 2024.

Yazar sırasına göre ORCID: 0000-0002-7096-4978; 0000-0001-8788-2242

Sclerosis, there are also studies showing that it is ineffective. The relationship between Multiple Sclerosis and gluten has not yet been clarified, and authorities do not currently recommend a gluten-free diet model for the treatment of Multiple Sclerosis. Studies to recommend a gluten-free diet model in MS are insufficient and there are inconsistencies in the data.

Key words: Multiple sclerosis, gluten, gluten sensitivity

© 2023 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Multiple skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin şu anda tedavisi mümkün olmayan kronik nörolojik bir hastalıktır (Qu, Walsh, Cherbuin ve Black, 2022). İmmün aracılı, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir bozukluk olan MS'in patofizyolojisi ve etiyolojisi karmaşıktır (Amin ve Hersh, 2023). Semptomlar uyuşukluk, kas zayıflığı ve titreme, motor ve görme bozukluğu, bilişsel gerilemenin yanı sıra bağırsak ve mesane bozukluklarını da içerebilir. MS'in başlangıcı tipik olarak 20 ila 40 yaş arasındadır (Qu vd., 2022).

Buğday ve dolayısıyla yapısındaki protein fraksiyonu olan glüten beslenmenin önemli bir bileşenidir. Glütene karşı intolerans ya da çölyak gibi glüten ile ilişkili hastalıkların sıklığı çok az olmasına rağmen son yıllarda glütensiz yaşam tarzının benimseyen bireylerin sayısı önemli derecede artmıştır (Niland ve Cash, 2018). Çölyak dışı otoimmün hastalıklarda glütensiz diyetlerin glütenin olumsuz etkilerini azaltmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Çölyak hastalığı veya bazı buğday alerjileri dışındaki durumlarda da glütenin diyetten çıkarılması tartışmalıdır (Gibson, Skodje ve Lundin, 2017). Diyet, MS hastalığının başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebilecek potansiyel bir faktör olabilir (Qu vd., 2022) ve değiştirilebilir bir faktör olan diyete karşı artan bir ilgi vardır. Bir diyet bileşeni olarak glütenin MS'i etkilediği ileri sürülmektedir (Thomsen, Jessen, Passali ve Frederiksen, 2019). Glütenin MS ile ilişkisi konusunda ise literatürde netlik bulunmamaktadır. Bu derlemenin amacı, MS'te glütenin rolüne değerlendirmektir.

1.1. Multiple Skleroz

Merkezi sinir sisteminde inflamatuvar ve nörodejenerasyonla karakterize olan MS, otoimmün demiyelinizan bir hastalıktır. Hasarın zaman içinde birikmesi, hastalığın ileri aşamalarını karakterize eden

geri dönüşü olmayan sakatlığa yol açar (Travers, Tsang ve Barton, 2022). MS'te yer alan inflamatuvar hücreler arasında T lenfositler, mikroglia ve makrofajlar bulunur (Ullah, Tovchiga, Daglia ve Khan, 2021).

Klinik özellikleri temel olarak görme kaybı ve duyu-motor semptomların yanı sıra yorgunluk ve zihinsel/bilişsel bozukluk gibi daha atipik özellikleri içerir (Stoiloudis vd., 2022). Hastalığın patofizyolojisi ve etiyolojisi karmaşıktır. Kadınların MS'e yakalanma olasılığı erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha fazladır. MS için diğer risk faktörleri arasında genetik faktörler, düşük D vitamini düzeyleri, düşük düzeyde güneş ışığına maruz kalma, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu ve sigara kullanımı yer almaktadır (Amin ve Hersh, 2023; Marcus, 2022). MS'in hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı ve prevalansı giderek artmaktadır. Genç yetişkinlerde en sık görülen travmatik olmayan, sakatlığa yol açan nörolojik durumdur (Dobson ve Giovannoni, 2019).

MS'in başarılı bir şekilde tedavi edilmesindeki temel sorun, beynin kendini onarma kapasitesinin sınırlı olmasıdır. Oligodendrositler, hastalığın neden olduğu hasarın onarılmasında kritik rol oynayan yalıtkan miyelin kılıfları üretebilmektedir. Buna karşılık, ikinci tip glial hücreler olan astrositler, miyelin kılıflarının daha sonraki onarımını bozan hızlı bir skarlaşma mekanizması yoluyla sinir lifleri üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir (Zielińska ve Michońska, 2023). Tedavi kısmı temel olarak ikiye ayrılır. İki MS'e özgü olma eğiliminde olan hastalık değiştirici tedavilerdir. İkincisi nörolojik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan semptomları tedavi etmek için farklı hastalık alanlarında sıklıkla kullanılan semptomatik tedavilerdir. Semptomatik tedaviler, merkezi sinir sistemi hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkan semptomları hedef alan farmasötik ve fiziksel tedavileri ifade eder (Dobson ve Giovannoni, 2019).

Çevresel faktörler MS'in gelişiminin yanı sıra hastalığın gidişatını ve ilerlemesini de etkilemektedir. Fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenmenin ise antiinflamatuvar etki ile hastalığın seyrini kısmen iyileştirdiği görülmektedir. Beslenme ve diyet faktörleri MS patolojisinin mekanizmalarını, gelişimini ve aktivite derecesini etkiler. Çalışmalar MS'te beslenmenin önemli rolünü göstermiş olsa da mevcut tedavi herhangi bir spesifik beslenme veya yaşam tarzı önerisiyle birleştirilmemektedir (Penesová vd., 2018; Stoiloudis vd., 2022).

1.2. Glüten ve Gluten Duyarlılığı

Buğday dünyada en çok tüketilen tahıllardan biridir ve ana bileşeni nişastadır. Tahıl proteinleri ise ekme kalitesi için gereklidir. Buğday tanesi proteinleri iki türe ayrılır: glüten ve glütensiz proteinler.

Toplam tahıl proteininin yaklaşık yüzde yirmisi, buğday kalitesinde küçük bir role sahip olan, metabolik ve yapısal işlevlere sahip olan albüminler ve globülinlerden oluşan glütensiz proteinler iken, glüten proteinleri toplam tahıl proteinlerinin yaklaşık %80'ini temsil eder ve hamurun reolojik özelliklerinden sorumludurlar (García-Molina, Giménez, Sánchez-León ve Barro, 2019).

Glüten duyarlılığı, çeşitli belirtileri olan sistemik bir otoimmün hastalıktır. Glütene ilişkili bozukluklar, genetik olarak duyarlı bireylerde tüketilen glütene karşı anormal immünolojik yanıt ile karakterizedir (Hernández-Lahoz ve Rodrigo, 2012). Çölyak hastalığı veya glütene duyarlı enteropati, glüten duyarlılığının olası belirtilerinden yalnızca bir tanesidir (Hadjivassiliou, Sanders, Grünewald, Woodroffe, Boscolo ve Aeschlimann, 2010). Günümüzde aşırı glüten alımının glütene ilişkili bozuklukların tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalığı serebellar ataksi, periferik nöropati, epilepsi, demans ve depresyon gibi nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir (Roszkowska, A., Pawlicka, M., Mroczek, Bałabuszek ve Nieradko-Iwanicka, 2019).

Çölyak hastalığında ve diğer tüm buğday patolojilerinde ömür boyu glütensiz diyet temel, etkili ve tek tedavi yöntemidir (García-Molina vd., 2019; Roszkowska vd., 2019). Glütensiz bir diyet buğday, çavdar, arpa, yulaf veya bunların hibritleştirilmiş türlerinden elde edilen ürünlerde bulunan glütene beslenmeden çıkarılmasıdır. Yalnızca doğal olarak glütensiz besinleri (örneğin baklagiller, meyve ve sebzeler, işlenmemiş et, balık, yumurta ve süt ürünleri) veya glütensiz olarak özel üretilmiş buğday ikamelerini içerir (Melini ve Melini, 2019).

1.3. Multiple Skleroz Patogenezinde Beslenmenin Rolü

Beslenme alışkanlıklarının ve yaşam tarzının MS'in seyri üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Diyet faktörleri ve yaşam tarzı hastalığın inflamatuvar durumunu modüle ederek MS semptomlarını şiddetlendirebilir ve iyileştirebilir (Katz Sand, 2018).

Diyet faktörleri MS'te inflamasyon, nöroproteksiyon ve onarım üzerinde etki edebilir (Katz Sand, 2018). Yeme alışkanlıkları MS epidemiyolojisinde rol alan faktörlerden biridir. Beslenme ile bağışıklık ve inflamatuvar tepkiler arasında beslenme kritik rollere sahiptir (Morales-Suarez-Varela, Collado Sanchez, Peraita-Costa, Llopis-Morales ve Soriano, 2021). Özellikle yüksek tuz, hayvansal yağ, kırmızı et, şekerli içecekler, kızarmış yiyecekler, düşük lif ve fiziksel aktivite eksikliği ile Batı tarzı diyetler ve yaşam inflamasyonla ilişkilidir (Riccio ve Rossano, 2015). Batı tarzı beslenme, gıda katkı maddeleri (özellikle

emülgatörler ve yapay tatlandırıcılar) ve antibiyotikler gibi çeşitli faktörler bağırsaktaki sıkı bağlantıların bütünlüğündeki bozukluklara ve bağırsak bariyerinin geçirgenliğinin artmasına da sebep olmaktadır (Ullah vd., 2021).

MS'in yönetilmesine yardımcı olacak beslenme kalıpları ve besinlere ilişkin çok çeşitli spesifik öneriler bulunmaktadır. Diyetle önerilmeyen besin ve besin öğeleri doymuş yağlar, süt ürünleri, gluten içeren tahıllar ve rafine şekerdir (Beckett, Bird, Pittaway ve Ahuja, 2019).

Diyetin MS'teki rolüne ilişkin araştırmalar ilerlemektedir ancak şu anda öneriler sınırlı kalmaktadır (Katz Sand, 2018). MS hastalarında beslenme durumu ve beslenme alışkanlıkları kapsamlı bir şekilde bildirilmediğinden, MS'te diyet önerileri konusunda bilimsel temelli bir fikir birliğinin bulunmamaktadır (Esposito, Bonavita, Sparaco, Gallo ve Tedeschi, 2018).

1.4. Multiple Skleroz'da ve Gluten İlişkisi

MS'li hastalarda gluten duyarlılığının prevalansında bir artış olduğuna dair kanıt yoktur. Hem beyinde hem de omurilikte, MS'li hastalarda görülenlerden ayırt edilemeyen, beyaz madde lezyonlarıyla ilişkili, yavaş yavaş ilerleyen nörolojik hastalık ve gluten duyarlılığı vakaları tanımlanmıştır. Bu tür hastalarda ayrıca primer ilerleyici MS'te görülmeyen periferik sinir tutulumuna dair kanıtlar da bulunabilmektedir (Hadjivassiliou vd., 2010).

Antigliadin antikorları (AGA) ve antidoku transglutaminaz antikorlarının MS ile ilişkisi, buğday ve çavdar (gluten içeren) alımı ile dünya çapında MS görülme sıklığı arasındaki ilişki uzun zamandır tartışma konusudur (Mische ve Mowry, 2018). MS'te gluten duyarlılığını araştıran bir klinik çalışmada hastaların gliadin ve doku transglutaminazına karşı immünoglobulin G (IgG) antikorlarının titrelerinde anlamlı bir artış bulunmuştur ancak immünoglobulin A (IgA) antikorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek değildir (Shor vd., 2009). MS hastalarında bağırsak geçirgenliğinde artış kaydedilmiştir, gliadin ve glutene karşı IgA ve IgG antikorlarında anlamlı artışlar bulunmuştur (Ullah vd., 2021). MS hastaları, çölyak hastaları ve sağlıklı bireylerin yer aldığı bir çalışmada ise MS'li hastaların hiçbirinde serolojik belirteç sonuçları pozitif çıkmamıştır. Çalışma sonuçları MS ve çölyak hastalığı arasında herhangi bir korelasyon göstermemiştir (Ahmadabadi, Shahbazkhani, Tafakhori, Khosravi ve Mashhadi, 2018).

İran'da MS hastalarda çölyak hastalığının sıklığını ve tarama aracı olarak doku transglutaminaz IgA antikorlarını kullanan çalışmada MS ve çölyak hastalığı arasında pozitif bir ilişki bulunmamıştır ve MS

hastalarının çölyak hastalığı açısından rutin olarak taranması önerilmemektedir (Khoshbaten vd., 2012). MS'li 72 hastadan oluşan bir İspanyol kohortunda ise MS hastalarında ve birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı prevalansı sırasıyla %11,1 ve %32 oranında artmıştır (Rodrigo, Hernández-Lahoz, Fuentes, Alvarez, López-Vázquez ve González, 2011) ancak İran ve İtalya'da yürütülen ve her biri 100'den fazla hastayı kapsayan daha büyük kesitsel çalışmalarda bu durum geçerli değildir (Nicoletti vd., 2008; Haghighi vd., 2007).

Çölyak ve MS hastalıklarının prevalansını araştıran bir çalışmada MS hastalarında genel popülasyona göre 5,5 ila 11 kat daha yüksek gluten intoleransı prevalansı tespit edilmiştir (Rodrigo vd., 2011). MS hastalarında çölyak hastalığının prevalansına ilişkin veriler çelişkili sonuçlar vermektedir (Von Geldern ve Mowry, 2012). Gluten alımı ile gluten duyarlılığı veya alerjisi ile MS riski arasındaki ilişki literatürde netlik kazanmamıştır (Mische ve Mowry, 2018).

1.5. Multiple Skleroz'da Glütensiz Müdahaleler

Tarihsel olarak, MS'in tedavisinde zaman zaman spekülatif olarak glütensiz diyet yaklaşımı kullanılmıştır (Shor vd., 2009).

Amerika'da yapılan bir beslenme araştırması, ankete katılan MS'li hastaların %5,6'sının glütensiz diyetle bağlı kaldığını bildirirken (Fitzgerald vd., 2018), Avustralya'da yapılan bir çalışmada, MS'li hastaların %16,4'ü tarafından glütensiz diyetin benimsendiğini göstermektedir (Leong, Semple, Angley, Siebert, Petkov ve McKinnon, 2009). MS hastalarında glütensiz diyetin etkilerini araştıran randomize kontrollü bir çalışmada ortalama 4,5 yıl boyunca glütensiz diyet uygulayan 36 hasta, düzenli diyet uygulayan 36 hastayla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda, glütensiz diyet uygulayan grup, düzenli diyet uygulayan grupla karşılaştırıldığında, genişletilmiş sakatlık durumu ölçeği ile ölçülen sakatlık oranının daha düşük olduğu ve manyetik rezonans görüntüleme önemli ölçüde daha düşük aktivite olduğu görülmüştür. Nüksetme oranı üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir (Rodrigo vd., 2014). MS'li 17 kişi ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada gluten içermeyen modifiye paleolitik diyet uygulanmıştır. Glütensiz diyet sonrası MS'li hastalarda algılanan yorgunluk azalmış, zihinsel ve fiziksel yaşam kalitesi artmış, egzersiz kapasitesini artmış ve el ve bacak fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeler olmuştur (Irish, Erickson, Wahls, Snetselaar ve Darling, 2017).

Temperley vd. (2023) yaptığı çalışmada ise glüten alımının MS hastalığının aktivitesi üzerinde büyük bir etkisi olmadığı sonucuna varmıştır. MS'li bireylerde glüten intoleransını düşündüren antikorların yüksek olduğu bulunsa da bunun, birlikte var olan iki otoimmün hastalıktan mı yoksa bozulmuş bağışıklık sisteminin neden olduğu spesifik olmayan bir antikor tepkisinden mi kaynaklandığı açıklanamamaktadır. Ancak mide-bağırsak şikayeti olan MS hastalarında çölyak riskinin araştırılmasının ise yararlı olabileceği belirtilmiştir (Ünlütürk, Bir ve Demir, 2021).

Glütenin MS hastalarının sonuçlarını kötüleştirdiği düşünülmektedir ancak MS hastalarında glütensiz diyetin etkinliğini ele alan yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle pek çok MS uzmanının glüten tüketimine ilişkin spesifik tavsiyeleri bulunmamaktadır (Von Geldern ve Mowry, 2012). Glütenin katı şekilde sınırlandırılması, MS'te önemli bir fayda sağlamayabilir. Diğer besin öğelerini dikkatlice düşünmeden glütensiz bir diyet uygulamak, yetersiz mikro besin alımı, ağırlık kazanımı ve artan kardiyovasküler rahatsızlık riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, glütensiz ikame ürünler önemli bir finansal yük oluşturmaktadır (Temperley vd., 2023). Tablo 1'de MS'li hastalarda glütensiz diyet müdahalesinde bulunan çalışmalar özetlenmiştir.

Glütensiz diyetler son zamanlarda gastrointestinal semptomların iyileştirilmesi veya glütenin potansiyel olarak zararlı olduğu algısı gibi nedenlerle popüler hale gelmiştir. Ancak çölyak, çölyak dışı glüten duyarlılığı, glütene duyarlı iritabl bağırsak sendromu ve şizofreni hariç tutulduğunda, glütensiz diyet kullanımının sağlık üzerinde olumlu etkilerden çok olumsuz etkilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Atabilen ve Akdevelioğlu, 2023; Niland ve Cash, 2018). Ayrıca Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) MS tedavisi için glütensiz beslenmeyi önermemektedir (Burgos vd., 2018). Glütenin MS patogenezindeki tartışmalı rolü nedeniyle, MS tedavisinde glütensiz diyeti önerecek kadar güçlü hiçbir kanıt yoktur (Fanara vd., 2021; Thomsen vd., 2019). MS hastalarına glütensiz diyetle ilgili önerilerde bulunulmadan önce, glütensiz diyetin MS'teki hastalıkla ilişkili sonuçlar üzerindeki etkilerini araştıran daha yüksek kaliteli müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır (Thomsen vd., 2019; Zielińska ve Michońska, 2023).

Tablo 1. Multiple Skleroz'da Glütensiz Diyet Uygulanan Çalışmalar

Referans	Çalışma Tasarımı	Katılımcılar	Süre	Sonuçlar
Rodrigo vd., 2014	Randomize kontrollü çalışma	72 MS'li kişi (36 glütensiz diyet uygulayan, 36 normal diyet uygulayan hasta)	54 ay	Glütensiz Diyet grubundaki grupta genişletilmiş engellilik durumu ölçeği (EDSS) ile ölçülen engellilik düzeyi anlamlı derecede düşüktür. Manyetik rezonans görüntülemeye önemli ölçüde daha düşük aktivite görülmüştür.
Bisht vd., 2015	Prospektif kohort çalışması	20 MS'li kişi	12 ay	Çalışma boyunca algılanan yorgunluk azalmış ($p<0,0005$) ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi artmıştır ($p<0,05$).
Irish vd., 2017	Randomize kontrollü çalışma	17 MS'li kişi	3 ay	Modifiye paleolitik diyet (glütensiz) sonrası algılanan yorgunluk azalmış, zihinsel ve fiziksel yaşam kalitesi artmış, egzersiz kapasitesini artmış ve el ve bacak fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeler olmuştur.
Temperley vd., 2023	Retrospektif kohort çalışması	186 MS'li kişi	2 yıl	MS'li bireylerde gluten ve süt alımı ile hastalık aktivitesi durumu ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

2. Sonuç ve Öneriler

Mevcut kanıtlara dayanarak glütenin MS'te rol oynayıp oynamadığını söylemek henüz mümkün değildir. Glütensiz diyetlerle yapılan müdahale çalışmalarında MS hastalarında sağlıkla ilgili yaşam parametrelerinde iyileşmeler gösteren sonuçlar vardır ancak çalışma sayısı azdır. MS hastalarına glütensiz diyetle ilgili önerilerde bulunulmadan önce, glütensiz diyetin hastalık ile ilişkisini araştıran müdahale çalışmaları yapılmalıdır. Glütensiz bir diyet modeliyle beslenmenin zorunlu olduğu çölyak hastalığı ile MS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da vardır. Ancak çalışma sayısı yetersizdir ve mevcut kanıtlar MS ve çölyak hastalığı arasındaki korelasyonu desteklememektedir. Bazı çalışmalarda antikorlarda artışlar görülmektedir ancak bu kanıtlar tutarsızdır.

Sonuç olarak MS ile glüten ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır ve MS'te glütensiz bir diyet modelini önermek için yeterli kanıt yoktur. Glüten ve glütensiz diyetlerin MS üzerindeki potansiyel etkilerinin mekanizmalarını araştıran insan çalışmaları büyük ilgi görebilir.

Kaynaklar

- Ahmadabadi, A. B., Shahbazkhani, B., Tafakhori, A., Khosravi, A. ve Mashhadi, M. M. (2018). A genetic study of celiac disease in patients with multiple sclerosis in comparison with celiac patients and healthy controls. *Govaresh*, 22(4), 256-260.
- Amin, M. ve Hersh, C. M. (2023). Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegenerative Disease Management*, 13(1), 47-70.
- Atabilen, B. ve Akdevelioğlu, Y. (2023). Effects of different dietary interventions in multiple sclerosis: A systematic review of evidence from 2018 to 2022. *Nutritional neuroscience*, 26(12), 1279-1291.
- Beckett, J. M., Bird, M.-L., Pittaway, J. K. ve Ahuja, K. D. (2019). Diet and multiple sclerosis: scoping review of web-based recommendations. *Interactive journal of medical research*, 8(1), e10050.
- Bisht, B., Darling, W. G., Shivapour, E. T., Lutgendorf, S. K., Snetselaar, L. G., Chenard, C. A. ve Wahls, T. L. (2015). Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 19-35.

- Burgos, R., Bretón, I., Cereda, E., Desport, J. C., Dziewas, R., Genton, L.,... Muscaritoli, M. (2018). ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition*, 37(1), 354-396.
- Dobson, R. ve Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27-40.
- Esposito, S., Bonavita, S., Sparaco, M., Gallo, A. ve Tedeschi, G. (2018). The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutritional neuroscience*, 21(6), 377-390.
- Fanara, S., Aprile, M., Iacono, S., Schirò, G., Bianchi, A., Brighina, F.,... Salemi, G. (2021). The role of nutritional lifestyle and physical activity in multiple sclerosis pathogenesis and management: a narrative review. *Nutrients*, 13(11), 3774.
- Fitzgerald, K. C., Tyry, T., Salter, A., Cofield, S. S., Cutter, G., Fox, R. J. ve Marrie, R. A. (2018). A survey of dietary characteristics in a large population of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 22, 12-18.
- García-Molina, M. D., Giménez, M. J., Sánchez-León, S. ve Barro, F. (2019). Gluten free wheat: are we there? *Nutrients*, 11(3), 487.
- Gibson, P. R., Skodje, G. I. ve Lundin, K. E. (2017). Non-coeliac gluten sensitivity. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 86-89.
- Hadjivassiliou, M., Sanders, D. S., Grünewald, R. A., Woodroffe, N., Boscolo, S. ve Aeschlimann, D. (2010). Gluten sensitivity: from gut to brain. *The Lancet Neurology*, 9(3), 318-330.
- Haghighi, A. B., Ansari, N., Mokhtari, M., Geramizadeh, B. ve Lankarani, K. B. (2007). Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 109(8), 651-653.
- Hernández-Lahoz, C. ve Rodrigo, L. (2012). Gluten-related disorders and demyelinating diseases. *Medicina Clínica*, 140(7), 314-319.
- Irish, A. K., Erickson, C. M., Wahls, T. L., Snetselaar, L. G. ve Darling, W. G. (2017). Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 1-18.
- Katz Sand, I. (2018). The role of diet in multiple sclerosis: mechanistic connections and current evidence. *Current nutrition reports*, 7, 150-160.

- Khoshbaten, M., Farhoudi, M., Nikanfar, M., Ayromlou, H., Shaafi, S., Sadreddini, S. A.,... Sharifi, N. (2012). Celiac disease and multiple sclerosis in the northwest of Iran. *Bratislavské lekárske listy*, 113(8), 495-497.
- Leong, E. M., Semple, S., Angley, M., Siebert, W., Petkov, J. ve McKinnon, R. (2009). Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: what is being used in South Australia and why? *Complementary therapies in medicine*, 17(4), 216-223.
- Marcus, R. (2022). What is multiple sclerosis? *Jama*, 328(20), 2078-2078.
- Melini, V. ve Melini, F. (2019). Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*, 11(1), 170.
- Mische, L. J. ve Mowry, E. M. (2018). The evidence for dietary interventions and nutritional supplements as treatment options in multiple sclerosis: a review. *Current treatment options in neurology*, 20, 1-11.
- Morales-Suarez-Varela, M., Collado Sanchez, E., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales, A. ve Soriano, J. M. (2021). Intermittent fasting and the possible benefits in obesity, diabetes, and multiple sclerosis: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, 13(9), 3179.
- Nicoletti, A., Patti, F., Lo Fermo, S., Sciacca, A., Laisa, P., Liberto, A.,... Russo, A. (2008). Frequency of celiac disease is not increased among multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(5), 698-700.
- Niland, B. ve Cash, B. D. (2018). Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterology & hepatology*, 14(2), 82.
- Penesová, A., Dean, Z., Kollár, B., Havranová, A., Imrich, R., Vlček, M. ve Rádiková, Ž. (2018). Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiological Research*, 67(4).
- Qu, X., Walsh, E. I., Cherbuin, N. ve Black, L. J. (2022). Mapping the literature on diet and multiple sclerosis: a data-driven approach. *Nutrients*, 14(22), 4820.
- Riccio, P. ve Rossano, R. (2015). Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN neuro*, 7(1), 1759091414568185.
- Rodrigo, L., Hernández-Lahoz, C., Fuentes, D., Alvarez, N., López-Vázquez, A. ve González, S. (2011). Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC neurology*, 11(1), 1-7.

- Rodrigo, L., Hernández-Lahoz, C., Fuentes, D., Mauri, G., Alvarez, N., Vega, J. ve González, S. (2014). Randomised clinical trial comparing the efficacy of a gluten-free diet versus a regular diet in a series of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Int. J. Neurol. Neurother*, 1(1), 1-6.
- Roszkowska, A., Pawlicka, M., Mroczek, A., Bałabuszek, K. ve Nieradko-Iwanicka, B. (2019). Non-celiac gluten sensitivity: a review. *Medicina*, 55(6), 222.
- Shor, D. B. A., Barzilai, O., Ram, M., Izhaky, D., Porat-Katz, B. S., Chapman, J.,... Shoenfeld, Y. (2009). Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1173(1), 343-349.
- Stoiloudis, P., Kesidou, E., Bakirtzis, C., Sintila, S.-A., Konstantinidou, N., Boziki, M. ve Grigoriadis, N. (2022). The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review. *Nutrients*, 14(6), 1150.
- Temperley, I. A., Seldon, A. N., Reckord, M. A., Yarad, C. A., Islam, F. T., Duncanson, K.,... Maltby, V. E. (2023). Dairy and gluten in disease activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 9(4), 20552173231218107.
- Thomsen, H. L., Jessen, E. B., Passali, M. ve Frederiksen, J. L. (2019). The role of gluten in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 27, 156-163.
- Travers, B. S., Tsang, B. K. ve Barton, J. L. (2022). Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Australian Journal of General Practice*, 51(4), 199-206.
- Ullah, H., Tovchiga, O., Daglia, M. ve Khan, H. (2021). Modulating gut microbiota: an emerging approach in the prevention and treatment of multiple sclerosis. *Current Neuropharmacology*, 19(11), 1966.
- Ünlütürk, Z., Bir, L. S. ve Demir, M. (2021). Gluten intolerance antibodies in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: Coexistent or coincidental? *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 12(2), 116-121.
- Von Geldern, G. ve Mowry, E. M. (2012). The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 8(12), 678-689.
- Zielińska, M. ve Michońska, I. (2023). Effectiveness of various diet patterns among patients with multiple sclerosis. *Advances in Psychiatry and Neurology/Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 32(1), 49-58.