



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



MULTİPLE SKLEROZİS HASTALARINDA GLUTENSİZ DİYET TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ

Ezgi KARATAŞ

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Aşlı UÇAR**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MULTİPLE SKLEROZİS HASTALARINDA GLUTENSİZ
DİYET TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
BELİRLENMESİ**

Ezgi KARATAŞ

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Aslı UÇAR**

**ANKARA
2022**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ezgi KARATAŞ

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında Ezgi KARATAŞ tarafından
hazırlanan “Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin
Belirlenmesi” adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile
kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28.02.2022

Prof. Dr. Mendane SAKA
Başkent Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Aslı UÇAR
Ankara Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Alev KESER
Ankara Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Özge KÜÇÜKÖRDÖNMEZ
Ege Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Multiple Skleroz	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Etiyolojisi	4
1.1.3.1. Genetik Faktörler	4
1.1.3.2. Enfeksiyon	5
1.1.3.3. D vitamini	5
1.1.3.4. Beslenme	6
1.1.3.5. Beden Kütle İndeksi (BKİ)	7
1.1.4. Multiple Sklerozun Klinik Tipleri	8
1.1.4.1. Klinik İzole Sendrom	8
1.1.4.2. Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS)	9
1.1.4.3. Progresif Multiple Skleroz (PRMS)	9
1.1.5. Tanı	9
1.1.6. Klinik Bulgular	11
1.1.6.1. Motor Bozukluklar	12
1.1.6.2. Mesane ve Barsak Fonksiyon Bozukluğu	12
1.1.6.3. Cinsel Fonksiyon Bozukluğu	12
1.1.6.4. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu-Psikolojik Sorunlar	13
1.1.6.5. Görsel Fonksiyon Bozuklukları	13
1.1.6.6. Ağrı	13
1.1.6.7.Yorgunluk	14
1.1.6.8. Uyku ve Huzursuz Ayak Sendromu	14
1.1.7. İmmünopatoloji	15
1.1.8. Tedavi	16
1.1.8.1. Atak Tedavisi	16
1.1.8.2. Hastalık Seyrini Değiştirmeye Yönelik Tedaviler	17
1.1.8.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi	18
1.1.8.3.1. Düşük Yağlı Diyetler	19
1.1.8.3.2. Akdeniz Diyeti	20
1.1.8.3.3. Düşük Karbonhidratlı- Düşük Enerjili Diyetler	21
1.1.8.3.4. Glutensiz Diyet	21

2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1 Araştırma Evreninin Seçimi ve Örneklemenin Belirlenmesi	24
2.2. Verilerin Toplanması	26
2.2.1. Anket Formunun Hazırlanması ve Uygulanması	27
2.2.2. Çalışma Protokolü	27
2.2.2.1. Diyetin Süresi ve Uygulama Şekli	31
2.2.2.1.1. Glutensiz Diyet	31
2.2.2.2. Besin Tüketim Durumunun Saptanması	32
2.2.3. Antropometrik Ölçümlerin Alınması ve Değerlendirilmesi	33
2.2.4. Serum Lipopolisakkarit (LPS) Düzeylerinin Belirlenmesi	35
2.2.5. Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL-54):	36
2.2.6. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS)	37
2.2.7. Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS-21)	37
2.2.8 Pitsburg Uyku Ölçeği (PSQI)	37
2.2.9. Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS)	38
2.2.10 Genişletilmiş Özürüllük Durumu Ölçeği (EDSS)	38
2.3 Verilerin Değerlendirilmesi	39
3. BULGULAR	40
3.1. Bireylerin Genel Özellikleri	40
3.2. Bireylerin Hastalık Durumları	43
3.3 Bireylerin Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (EDSS) skorları	44
3.4 Bireylerin Antropometrik Özellikleri	45
3.5 Bireylerin Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçek (MSQL-54) Puanları	47
3.6 Bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçek (GSRS) Puanları	49
3.7 Bireylerin Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçek (DASS-21) Puanları	50
3.8 Bireylerin Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçek (PSQI) Puanları	51
3.9 Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme Ölçek (FAS) Puanları	52
3.10 Bireylerin Beslenme Durumları	53
3.11 Bireylerin Serum Lipopolisakkarit (LPS) Düzeyleri	61
4. TARTIŞMA	66
4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	67
4.2. Bireylerin Hastalık Durumlarının Değerlendirilmesi	69
4.3 Bireylerin Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (EDSS) Skorlarının Değerlendirilmesi	71
4.4 Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	72
4.5 Bireylerin Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçek (MSQL-54) Puanlarının Değerlendirilmesi	73
4.6 Bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçek (GSRS) Puanlarının Değerlendirilmesi	74
4.7 Bireylerin Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçek (DASS-21) Puanlarının Değerlendirilmesi	76
4.8 Bireylerin Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçek (PSQI) Puanlarının Değerlendirilmesi	77
4.9 Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme Ölçek (FAS) Puanlarının Değerlendirilmesi	79

4.10 Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi	80
4.11 Bireylerin Serum Lipopolisakkarit (LPS) Düzeyleri ile Diğer Değişkenlerin Değerlendirilmesi	88
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
5.1. SONUÇLAR	99
5.2. ÖNERİLER	103
ÖZET	105
SUMMARY	107
KAYNAKLAR	109
EKLER	139
Ek-1 Tez Anket	139
Ek-2 Bilgilendirilmiş Olur Formu	151
Ek-3 Etik Kurul Belgesi	155
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Aslı UÇAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Tez İzleme Komitesinde yer alan hayatımın her döneminde bana ışık tutan Prof. Dr. Mendane SAKA'ya, çok değerli hocam Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN'a, bilgileriyle ve destekleriyle her zaman yanımda olan sayın hocalarım Doç Dr. Özge KÜÇÜKERDÖNMEZ ve Doç. Dr. Alev KESER'e bana yol gösterdikleri için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen Doç. Dr. Recı MESER'i ve Dr. Öğretim Üyesi Murat URHAN'a, yardımları ve anlayışlarıyla yanımda olan sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Nagihan Rana AKDER ve Arş. Gör. Ceren AKANALÇI'ya ve Dyt. Gamze KARSLI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin veri toplama aşamasında destek olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşe Nur YÜCEYAR ve Hemşire Meltem BALKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yapılması için sağladıkları maddi destekten dolayı Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğüne çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve destekleyen sevgili annem Nuran KARATAŞ'a, babam Atilla KARATAŞ'a ve halam Serpil KARATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

SİMGE VE KISALTMALAR

ADS	Akdeniz Diyet Skoru
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPK	Adenozin Monofosfat ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz
APC	Antigen Presenting Cell /Antijen Sunan Hücre
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemleri Paketi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BMS	Bening Multiple Sclerosis
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
cm	Santimetre
CRP	C Reaktif Protein
DASS-21	Depression, Stress and Anxiety Scale/ Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
dL	Desilitre
DM	Diyabetes Mellitus
DRI	Diyetle Referans Alım
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDSS	Expanded Disability Status Scale / Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
EPA	Eikosapentaenoik Asit
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition / Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği
EU	Enternasyonel Ünite
FAS	Fatigue Assessment Scale/ Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği
g	Gram
Gİ	Gastrointestinal
GİS	Gastrointestinal sistem

GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale / Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği
HLA DRB	Human Lökosit Antijen DR Beta
IFN- γ	İnterferon Gama
IFN- β	İnterferon Beta
IL	İnterlökün
IQR	Interquartile Range / Çeyrekler Arasındaki Fark
kg	Kilogram
KİS	Klinik İzole Sendrom
kkal	Kilokalori
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LOMS	Geç Başlangıçlı Multipl Skleroz
LPS	Lipopolisakkarit
L	Litre
M	Metre
m ²	Metrekare
μ g	Mikrogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
MHC	Majör Histo-Uyumluluk Kompleksi
MMS	Maling Multiple Sclerosis
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multiple Skleroz
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54/ Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeğinin-54
nm	Nanometre
OKB	Oligoklonal Band
Ω -3	Omega-3
Ω -6	Omega-6
pg	Pikogram
PRMS	Progresif Multiple Skleroz
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index/ Pitsburg Uyku Ölçeği

PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Skleroz
S	Sayı
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences / Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
SSS	Santral Sinir Sistemi
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
Th	T helper/ T yardımcı
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta/ Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- α
TNSA	Türkiye Nüfus Ve Sağlık Araştırması
VDR	Vitamin D Reseptörü
VLOMS	Çok Geç Başlangıçlı Multiple Skleroz

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Çalışmaya katılan birey sayısı.....	26
Şekil 2.2. Deney grubunun çalışma protokolü.....	29
Şekil 2.3. Kontrol grubunun çalışma protokolü.....	30
Şekil 2.4. Serum LPS düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçümü.....	35
Şekil 2.5. ELISA plağında analiz sonunda LPS düzeyi ile orantılı renk oluşumu....	36



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. 2017 Revize McDonald kriterleri	10-11
Çizelge 2.1 Glutensiz diyetle serbest, riskli ve yasak besinler	32
Çizelge 2.2. BKİ sınıflaması	34
Çizelge 2.3. Bel çevresi değerlendirme	34
Çizelge 3.1. Bireyleri sosyo-demografik özelliklerine ilişkin bilgilerin dağılımı	40-41
Çizelge 3.2. Bireylerin sigara, alkol ve besin takviyesi kullanım durumları	42
Çizelge 3.3. Bireylerin kronik hastalıklara ilişkin bilgilerin dağılımı	43
Çizelge 3.4. Bireylerin MS hastalığına ilişkin bilgileri ve kullandıkları ilaçlar	44
Çizelge 3.5. Bireylerin başlangıç, 3. ay ve 6. ay EDSS skorları	45
Çizelge 3.6. Bireylerin başlangıç, 3.ay ve 6.ay antropometrik ölçümlerine ilişkin değerler	46
Çizelge 3.7. Bireylerin BKİ değerlerine göre sınıflaması	47
Çizelge 3.8. Bireylerin Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçek (MSQL-54) puanları	48- 49
Çizelge 3.9. Bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçek (GSRS) puanları	50
Çizelge 3.10. Bireylerin DASS-21 Ölçeği depresyon anksiyete ve stres alt gruplarına ilişkin puanları	51
Çizelge 3.11. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçek puanları	51
Çizelge 3.12. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğine göre uyku kaliteleri	52
Çizelge 3.13. Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme Ölçek puanları	52
Çizelge 3.14. Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme ölçeğinin yorgunluk sınıflamasına göre dağılımı	53
Çizelge 3.15. Bireylerin diyetle günlük enerji ve makro besin öğelerini alımları	54-55

Çizelge 3.16. Bireylerin diyetle günlük vitamin alımları	56-57
Çizelge 3.17. Bireylerin diyetle günlük mineral alımları	58
Çizelge 3.18. Bireylerin diyetle günlük alınan enerji ve makro besin öğelerini karşılama düzeyleri	59
Çizelge 3.19. Bireylerin diyetle günlük alınan vitaminleri karşılama düzeyleri	60
Çizelge 3. 20. Bireylerin diyetle günlük alınan mineralleri karşılama düzeyleri	61
Çizelge 3.21. Bireylerin serum LPS düzeyleri	61
Çizelge 3.22. Bireylerin serum LPS düzeyleri ile EDSS puanı, MSQL-54, GSRS, DASS-21, PSQI, FAS ölçek puanları arasındaki ilişki	62
Çizelge 3.23. Bireylerin serum LPS düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki	62
Çizelge 3.24. Bireylerin serum LPS düzeyleri ile enerji ve makro besin öğelerinin alım düzeyleri arasındaki ilişki	63
Çizelge 3.25. Bireylerin serum LPS düzeyleri ile vitamin alım düzeyleri arasındaki ilişki	64
Çizelge 3.26. Bireylerin serum LPS düzeyleri ile mineral alım düzeyleri arasındaki ilişki	64
Çizelge 3.27. Deney grubunda serum LPS düzeylerine etki eden faktörler	65
Çizelge 3.28. Kontrol grubunda serum LPS düzeylerine etki eden faktörler	65

1.GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen tedavi edilemeyen otoimmün, inflamatuvar nörodejeneratif bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak miyelin spesifik otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonuna yol açan genetik, çevresel ve stokastik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Ramagopalan ve ark., 2010). Multiple Skleroz bazı hastalar ciddi sakatlık yaşarken, bazıları sadece hafif semptomlar yaşamaktadır. Klinik seyir, semptomlar ve tedaviye yanıt (demyelinizasyon bölgelerindeki değişkenlik nedeniyle) son derece değişkendir ve kronolojik semptom ilerlemesi ile ilişkili klinik alt tipleri bulunmaktadır (Bitsch ve Brück, 2002; Lublin ve Reingold, 1996). Multiple Sklerozun Relapsing Remitting tipi (RRMS) toplam MS vakası sayısının %80'ini oluşturmakta olup aralıklı relaps (nüksetme) ve uzun süreli remisyon (hafifleme) dönemleriyle karakterizedir. Klinik olarak, hastalar akut nörolojik fonksiyon bozukluğu atakları göstermekte bunu takiben iyileşme ve bir sonraki atak başlangıcına kadar semptomsuz bir aralık izlenmektedir. Relapsing Remitting Multiple Skleroz tipik olarak sekonder progresif MS'e ilerler (Bisht ve ark., 2015b; COMPSTON ve COLES, 2008). MS hastalığının sıklığı son 10 yılda giderek artmaktadır. Genç erişkinlerde özellikle de kadınlarda daha sık görülmektedir (Frohman ve ark., 2006).

Multiple Skleroz hastaların mikrobiyotasının sağlıklı bireylere göre daha farklı olduğu patojen bakteri sayısının daha yüksek, toplam bakteri yükünün ise daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durumun disbiyozise zemin hazırladığı, disbiyozisin ise inflamatuvar demiyelinizasyon ile MS'te altta yatan hastalık mekanizmalarına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Branton ve ark., 2016; Chen ve ark., 2016). Lipopolisakkarit (LPS)'ler bakterial kaynaklı endotoksinlerdir. Lipopolisakkarit mukozal bariyerin disfonksiyonuna yol açar ve plazmadaki seviyeleri arttığında diğer dokuları etkiler (Riccio, 2011). Disbiyotik mikrobiyotada bağırsak endotoksini olan LPS artar, düzenleyici T hücreleri kusurludur ve aril hidrokarbon reseptörleri ve proinflamatuvar T yardımcı (Th) 17 hücreleri aktive edilir (Cani ve Delzenne, 2009; Guarner, 2007; Veldhoen ve ark., 2008) .

Multiple Skleroz hastalığının seyrinin farklı olması iyileştirici bir faktör olan tıbbi beslenme tedavisine ilginin artmasına neden olmuştur. Son zamanlarda glutensiz diyet kullanımı artmasına rağmen glutensiz diyeti çölyak hastalığı haricindeki hastalıklarda öneren resmi bir kılavuz yoktur. Bununla birlikte, glutenin bağırsak geçirgenliğini arttırdığı (Fasano, 2011b) ve doğal bağışıklık sistemini harekete geçiren yolları etkilediği hipotezini destekleyen kanıtlar da giderek artmaktadır (Jelínková ve ark., 2004). Ek olarak, glutenin nöral proteinler ile çapraz reaksiyon (Vojdani ve Tarash, 2013), kan-beyin-bariyer geçirgenliği artışı (Mokarizadeh ve ark., 2015) ve otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu ile MS'in seyrini etkilediği düşünülmektedir (Toohey, 2004).

Bu araştırmada, MS hastalarında glutensiz diyetin; serum lipopolisakkarit düzeyleri arasında ilişki ve hastalıkla ilintili sakatlık durumu, yaşam kalitesi, gastrointesinal sistem duygu durumları ve yorgunluk üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.1. Multiple Skleroz

1.1.1. Tanım

Multiple Skleroz merkezi sinir sistemini etkileyen tedavi edilemeyen otoimmün, inflamatuvar nörodejeneratif bir hastalıktır (Marrie ve ark., 2010). Multipl sklerozun patofizyolojisi demiyelinizasyon ile inflamasyon ve astroglial proliferasyon (glioz) ve nörodejenerasyon olmak üzere iki temel özellik ile karakterizedir (Thompson ve ark., 2018).

1.1.2. Epidemiyoloji

Multiple Skleroz en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir ve özellikle genç yetişkinlerde ortaya çıkmaktadır. MS hastalığı sıklıkla 20-50 yaşlarında görülmekte

olup 15 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük bireylerde çok nadir gözlenmektedir (Halper, 2008). Elli yaşından sonra görölene geç başlangıçlı MS (LOMS) 60 yaşından sonra görölene ise çok geç başlangıçlı MS (VLOMS) denilmektedir (Vaughn ve ark., 2019). Multiple Skleroz hastalığı erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda daha yüksek oranda görölmektedir. Son yıllarda bu oranın 1,5- 2 kattan, 2 -3,5 katta çıktığı belirlenmiştir (Biernacki ve ark., 2020; Houzen ve ark., 2018; Salhofer-Polanyi ve ark., 2017).

Multiple Skleroz epidemiyolojisi bölgeler ve popölasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterse de, MS prevalansı ve insidansı evrensel olarak artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 2008'de dünya çapında yaklaşık 1,3 milyon kişi MS hastasıyken, 2013'te bu oranın 2,3 milyon olduğu rapor edilmiştir (WHO,2008; WHO,2013). Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) çalışması sonuçlarına göre; 2016'da, dünya çapında 2.221.188 Multiple Skleroz vakası olduğu 1990 verileri ile kıyaslandığında %10.4 'lük artışa karşılık geldiği belirtilmiştir (Wallin ve ark., 2019).

Multiple Skleroz'un prevalansının ekvatorдан uzaklaştıkça artma eğiliminde olduğu belirlenmiştir (Azami ve ark., 2019; Koch-Henriksen ve Sørensen, 2010; Pirttisalo ve ark., 2019). Multiple Skleroz beyaz ırkta, Avrupa kökenli bireylerde ve gelişmiş ölkelerde daha yüksek oranlarda görülürken, Asyada, tropikal bölgelerde yaşayan bireylerde ve gelişmekte olan ölkelerde daha düşük oranlarda görölmektedir. Sosyoekonomik durumu yüksek olan ölkelerde dağılımlara bakıldığında 100.000 nüfus başına Kuzey Amerika'da 164,6, Batı Avrupa'da 127,0, Orta Avrupa'da 101,8 ve Avustralya'da 91,1 olduğu, İran'da 29.3 olduğu, sosyoekonomik durumu düşük olan doğu Sahra altı Afrika'da 3,3, orta Sahra altı Afrika'da 2,8 ve Okyanusya'da 2,0 olduğu tahmin edilmektedir (Azamive ark., 2019; Biernackive ark., 2020; Wallinve ark., 2019). Türkiye'de MS prevalansını net bir şekilde ortaya koyan ulusal ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalar daha çok bölgesel olarak planlanmıştır ve bu oranın 30-40/10.000 olduğu tahmin edilmektedir (Börü ve ark., 2018).

1.1.3. Etiyolojisi

Multiple Skleroz için genetik ve çevresel / yaşam tarzı risk faktörlerini aydınlatan önemli gelişmeler olmuştur, ancak hastalığın klinik seyrine katkıda bulunan etiyolojik süreçler belirsizliğini korumaktadır. MS hastalığının etiyolojisinde genetik faktörlerin, tütüne maruziyetin, enfeksiyonun (Epstein Barr Virüsü), düşük D vitamini seviyelerinin, obezite ve olumsuz sosyoekonomik koşulların yer aldığı düşünülmektedir (Correale ve Gaitan, 2015; Milo ve Kahana, 2010; Sadovnick, 2019).

1.1.3.1. Genetik Faktörler

Multiple Skleroz, genetik ve genetik olmayan birçok risk faktörü içeren otoimmün bir hastalıktır. Birincil genetik risk faktörü, human lökosi antijen DR beta 1(HLA DR B1) 1 geninin HLA-DRB1 * 15: 01 alelidir ve majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) içinde yer alır (NA Patsopoulos ve ark., 2013). Buna ek olarak inflamasyonla ilişkili genlerin bulunduğu bilinen MHC olmayan 200 varyant vardır (N Patsopoulos ve ark., 2017).

Hastalığın görülme sıklığının ırklar arasında farklılık göstermesi; beyaz ırkta hispaniklere, Asya kökenlilere ve siyahilere göre daha yüksek oranda görülmesi, ikizlerde ve birinci derece akrabalarda genel popülasyona göre hastalığa yatkınlığın artması, genetik faktörlerin etkisini kanıtlar niteliktedir (Sawcer ve ark., 2014). Kanada, İngiltere, İskoçya ve Belçika'yı kapsayan çalışma sonuçlarına göre, MS hastalarının birinci derece akrabalarında (ebeveynler, kardeşler) MS'in 30-50 kat daha fazla (% 3,4-5,13) oranda görüldüğü belirlenmiştir (Milo ve Kahana, 2010). İkizlerde yapılan çalışmalar, monozigotik ikizlerde konkordansın % 25–30, kalıtım indeksinin 0,25–0,76 değeri ile genetik duyarlılığı göstermiştir (Akkad ve ark., 2016; Milo ve Kahana, 2010). Üvey kardeşlerde yapılan benzer bir çalışmada öz kardeşlerde riskin %3,11 olduğu, bunun aksine üvey kardeşlerde (ebeveynlerden biri ortak) ise % 1.89 olduğu saptanmıştır (Ebers ve ark., 2004).

1.1.3.2. Enfeksiyon

Otoimmünitenin hastalık etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını gösteren çeşitli kanıtlar mevcuttur (Batton ve ark., 2018; A Thompson ve ark., 2018). Çocukluk ve genç yetişkinlik döneminde ortaya çıkan bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan çevresel faktörlerin ilerleyen yaşta MS riskinin güçlü belirleyicileri olduğunu gösterilmiştir (Bachmann ve Kesselring, 1998; Correale ve Gaitan, 2015). Mikrobiyal enfeksiyonlar, otoimmüniteyi tetikleyen tetikleyiciler olarak hareket etmekte ve genetik olarak yatkın bireylerde hastalığın oluşmasına yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda Epstein Barr Virüsü, Parainflüenze, Human Endojen Retrovirüsü, Human Herpes Virüsü 6, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, MS ile en çok ilişkilendirilen enfeksiyon tetikleyicileridir (Handel ve ark., 2010; Leibovitch ve Jacobson, 2014; Park ve ark., 2017; Sotgiu ve ark., 2010; Sriram ve ark., 1999). Çalışmaların varlığına karşın, tek bir bulaşıcı ajanı MS'in nedeni olarak tanımlamak için kesin bir kanıt henüz ortaya çıkmamıştır.

1.1.3.3. D vitamini

D vitamini eksikliğinin MS için bir risk faktörü olduğu hipotezi ilk olarak 50 yıl önce ortaya atılmış (Goldberg, 1974) ve D vitamininin immünomodülatör etkilerinin keşfedilmesinden sonra ise bu hipotez güvenilirlik kazanmıştır (Hayes ve ark., 1997). D vitamini, düzenleyici T hücrelerinin etkilerini baskılayarak ve proinflamatuvar sitokin salınımını azaltarak immünomodülatör etki göstermektedir (Royal III ve ark., 2009). Aynı zamanda nöro-steroid olarak tanımlanan D vitamini nöronlar ve glial hücrelerden, ilişkili reseptörü (1,25-dihidroksivitamin D3 reseptörü, VDR) eksprese etmektedir (Eyles ve ark., 2005).

Epidemiyolojik kanıtlar düşük D vitamini konsantrasyonlarına sahip bireylerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak MS riskinin arttığını (Ascherio ve ark., 2010; Ho ve ark., 2012; Rhead ve ark., 2016), D vitamini seviyesi yüksek olan bireylerde ise atak riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir (Runia ve ark., 2012; Simpson Jr ve

ark., 2010). Son yıllarda yapılan bir çalışmada D vitaminin MS'in etyolojisinde yeri ile ilgili şüphe bulunmadığı ancak suplementasyonun etkileri ve tedaviye katkı sağlayıp sağlamayacağı konusu henüz netlik kazanmamıştır ve araştırılmaktadır (Jagannath ve ark., 2018).

1.1.3.4. Beslenme

Multiple Skleroz sıklığının giderek arttığı günümüzde bu hastalığın etiyolojisinde yer alan bir diğer etmenin değişen beslenme alışkanlıkları olduğu düşünülmektedir. Sanayileşme ve ticari gıda zincirlerinin artışı ve değişen yaşam tarzı ile birlikte posa, vitamin ve mineral açısından zengin geleneksel besinlerin yerini batı tarzı beslenme olarak tanımlanan yüksek enerji ve yağ içeren besinler almıştır. Bu besinlerin tüketiminin en fazla olduğu Avrupa ve özellikle Kuzey Amerika'da prevalansın yüksekliği beslenme ile MS arasında ilişki olduğuna dikkat çekmektedir (Gold ve ark., 2020).

Yüksek enerji ve doymuş yağ alımı ile yüksek yağlı süt ürünleri tüketimi MS insidansındaki artış ile ilişkilendirilirken, balık, sebze ve meyve açısından zengin diyet tüketimi ise düşük risk ile ilişkilendirilmektedir (Ghadirian ve ark., 1998; Lauer, 1994; Marck ve ark., 2021; Swank ve ark., 1952). Sedaghat ve ark. 2016, Akdeniz Diyet Skorunu (ADS) kullanarak yaptıkları çalışmada yüksek sebze ve meyve tüketimi ile MS hastalığı arasında negatif yönlü bir korelasyon tespit etmiş bu sonuçlara ek olarak ADS yüksek olanlarla düşük olanlar kıyaslandığında MS hastalarında ADS'nın daha düşük olduğu belirlenmiştir (Sedaghat ve ark., 2016). Bir başka çalışmada Diyet İnflamatuvar İndeksi düşük olan bireylerde MS görülme riskinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Abdollahpour ve ark., 2020).

Multiple Skleroz ile tüketilen yağ asitlerinin çeşidi ve miktarı arasındaki ilişkide çokça çalışılan ve tartışılan bir başka konudur. Hayvansal kaynaklı doymuş yağ asitlerinin yüksek alımının MS prevalansında artışa yol açtığı net bir şekilde gösterilse de bitkisel kaynaklı çoklu doymamış yağ asitlerinin çeşidi ve alım miktarı konusu hala

tartışmalıdır (Hoare ve ark., 2016). Yapılan bir çalışmada yüksek miktarda çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) alımının MS riskinde azalma sağladığı belirlenmiştir. PUFA çeşitlerinden ise sadece alfa linolenik asit ile MS arasında ters yönlü korelasyon bulunmuştur (Bjørnevik ve ark., 2017). Balık, yaygın olarak antiinflamatuvar etkilerle ilişkili olduğu düşünülen zengin bir omega-3 (Ω -3) PUFA kaynağıdır (Calder, 2006). Hayvan çalışmaları MS'in inflamatuvar sürecini modüle etmede omega-3 PUFA'ların rolünü desteklemektedir (Unoda ve ark., 2013). Bir çalışmada MS görülme sıklığının, haftada 1-7 kez yağlı balık tüketenlerde nadir tüketenler veya hiç tüketmeyeneler kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Fakat az yağlı balık tüketimi ile MS arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir (Bäårnhiehm ve ark., 2014). Bir diğer çalışmada haftada 1den fazla balık tüketiminin MS riskini azalttığı bulunmuştur (Halawani ve ark., 2018). Adölesanlarda MS riski üzerine yapılan çalışmada haftada 0,5 (50-60g) veya daha fazla porsiyon taze balık tüketiminin MS riskini %0,28 azalttığı, ayda 1 porsiyon (100-120g) veya fazla konserve balık tüketiminin ise %0,26 azalttığı belirlenirken adölesan dönem boyunca tüketilen taze ve konserve balığın MS riskini sırasıyla %29, %28 azalttığı gösterilmiştir (Abdollahpour ve ark., 2018). Son yıllarda yapılan bir meta analiz çalışmasında yüksek balık tüketimi ile düşük MS riski ilişkili bulunmuştur. Bu koruyucu etkinin oluşabilmesi için en az haftada 0,5 porsiyon balık tüketilmesi gerektiği, uzun süreli tüketimin (adölesan dönemde ve sonrasında) MS riskini azaltmada etkili olduğu vurgulanmıştır (Rezaeizadeh ve ark., 2020).

1.1.3.5. Beden Kütle İndeksi (BKİ)

Multiple Skleroz ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer risk faktörü BKİ'dir. Yüksek BKİ'nin ve adipoz dokunun artışının proinflamatuvar süreçleri ve yolları uyatarak immun sistemini etkilediği bilinmektedir (Miller ve Spencer, 2014). Leptin, adiponektin gibi adipoz dokudan sentezlenen hormonların proinflamatuvar süreçlere aracılık ederek obezite ve MS riski arasında bağlantı sağlayabileceği öne sürülmüştür (Engeli ve ark., 2003; Van Dielen ve ark., 2001). Birkaç gözlemsel çalışma, erken yetişkinlikte yüksek BKİ ile MS gelişim riski arasında pozitif yönlü ilişki olduğunu göstermiştir (Hedström ve ark., 2012; Munger ve ark., 2013; Munger ve ark., 2009).

ABD'de 200.000'den fazla kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, geç ergenlik döneminde / erken yetişkinlik döneminde fazla kilolu olmanın MS riskinde %40 oranında, obez olmanın ise MS riskinde iki kat artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Mungerve ark., 2009). İsveç'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında 20 yaşında obez olan bireyler arasında MS riskinin iki kat arttığı bildirilmiş ve bu ilişkinin erkeklerde ve kadınlarda benzer olduğu belirtilmiştir (Hedströmve ark., 2012). Çocukluk döneminde yapılan bir çalışmada; 7-13 yaş arası kızlarda, BKİ z-skorunda her bir birimlik artış, MS riskinde de artış ile ilişkilendirilmiştir. BKİ için ≥ 95 . persentil olan kızlarda, BKİ < 85. persentil kızlara kıyasla 1,61-1,95 kat artmış MS riski olduğu belirtilirken benzer sonuçlar erkek çocuklarda gözlenmemiştir (Mungerve ark., 2013). Son yıllarda yapılan bir çalışmada da obezitenin MS riskini arttırdığı gösterilmiştir (Halawanive ark., 2018).

1.1.4. Multiple Sklerozun Klinik Tipleri

Multiple Skleroz klinik tipleri Lublin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yeniden düzenlenmiş klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmış ve aktif progresif, aktif nonprogresif, nonaktif progresif ve nonaktif nonprogresif, aktif RRMS ve nonaktif RRMS alt tipleri ilave edilmiştir (Lublin ve ark., 2014).

1.1.4.1. Klinik İzole Sendrom

Multiple Skleroz benzeri inflamatuvar demiyelinizasyon özelliklerini gösteren fakat ilerleyen dönemde yayılma kriterlerinin tamamını göstermeyen semptomatik veya asemptomatik hastalığın ilk klinik tablosu olduğu ifade edilmektedir (Lublinve ark., 2014).

1.1.4.2. Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS)

Klinik tablonun zaman içerisinde aktifleşmesi (klinik atak ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme aktivitesi ile belirlenen aktivite) ise Relapsing Remitting Multiple Sklerozun (RRMS) olarak tanımlanır (Lublin ve ark., 2014). Multiple Sklerozun %85’lik oranla en sık görülen formudur. Hastalık relaps (atak) ve remisyon (iyileşme) dönemleri ile seyretmektedir. Çoğunlukla monosemptomatik başlar. Semptomlar sürebilir, tamamen geçebilir veya temelli kalabilir. Relapsing Remitting Multiple Skleroz prognozunda inflamasyon ve demyelinizasyon görülür (Confavreux ve ark., 2000). Aktif RRMS ve nonaktif RRMS olmak üzere 2 alt tipi bulunmaktadır (Efendi ve Kuşçu,2018 ; Lublinve ark., 2014).

1.1.4.3. Progresif Multiple Skleroz (PRMS)

Hastalık prognozuna özürüllüğün eklendiği tiptir. Hastalığın başından itibaren kronik ilerleyici seyreden nadiren iyileşme gösteren profil çizmektedir. Ataklar, sürekli bir özürüllük artışı veya iyileşme gözlenmeden, prognozun kötüleşmesi ile karakterizedir. Aktif progresif, aktif nonprogresif nonaktif progresif ve nonaktif nonprogresif olmak üzere 4 alt tipi bulunmaktadır (Efendi ve Kuşçu 2018; Lublinve ark., 2014).

Bu sınıflamalara ek olarak MS fenotip tanımlayıcıları olmayan fakat hastalık şiddetini gösteren Bening Multiple Skleroz (BMS) ve Maling Multiple Skleroz (MMS) tipleri bulunmaktadır. Hastalığın seyrinin olumlu ilerlediği ve sekellerin görülmediği BMS, klinik seyri kötü olduğu ve sekel kalan MMS tipidir (Lublinve ark., 2014).

1.1.5. Tanı

Klinik, görüntüleme ve laboratuvar kanıtlarını birleştiren Multiple Skleroz için tanı kriterleri zaman içinde gelişmiştir ve en sonuncusu, Uluslararası Multiple Skleroz

Tanısı Paneli'nin 2017 McDonald kriterleridir (Thompsonve ark., 2018). Bu kriterler Çizelge1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1. 2017 Revize McDonald kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	Ek bilgi
≥ 2	≥ 2	Yok ^a
≥ 2	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥ 2	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
MS: Multiple Skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band, KİS: Klinik izole sendrom		
2017 McDonald Kriterleri karşılanırsa ve klinik tablo için daha iyi bir açıklama yoksa, tanı Multiple Sklerozdur. KİS nedeniyle MS'den şüpheleniliyorsa ancak 2017 McDonald Kriterleri tam olarak karşılanmıyorsa, teşhis olası MS'dir. Değerlendirme sırasında klinik görünümü daha iyi açıklayan başka bir tanı ortaya çıkarsa, tanı MS değildir.		
a : Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek testlere gerek yoktur. Ancak MRG mümkün olduğu sürece MS tanısı düşünülen tüm hastalara beyin MRG çekilmelidir. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve		

BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

b : Atak için objektif klinik bulgulara dayanan klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait belgelendirilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü inflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c : MRG’de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 ’sinde ≥ 1 lezyon olması.

d : MRG’de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

e : BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

Multiple Skleroz tanısı ve ayırıcı tanı koymak için; kan ve BOS analizi tetkikleri, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Uyandırılmış potansiyeller (görsel, somatosensoriyel), optik koherens tomografisi, nörokognitif testler, ürodinami, biyopsi, anjiyografi, elektrofizyoloji, akciğer grafisi, gibi tetkikler yapılmaktadır (Efendi ve Kuşçu, 2018).

1.1.6. Klinik Bulgular

Multiple Skleroz’un en önemli karakteristik özelliklerinden biri olan ataklar akut veya subakut başlangıçlı, enfeksiyonun olmadığı durumlarda, en az 24 saat boyunca devam eden nörolojik yakınmalar olarak tanımlanmaktadır (Leary ve ark., 2005). Multiple Sklerozda görülen bulgular lezyon yerine göre çeşitlilik göstermekte, yürüme ve denge sorunları gibi motor bozukluklar, mesane ve barsak disfonksiyonu, cinsel fonksiyon bozukluğu, bilişsel fonksiyon bozukluğu ve psikolojik sorunlar, görsel fonksiyon bozukluğu, ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ile seyretmektedir (Ziemssen, 2011) (Gelfand, 2014).

1.1.6.1. Motor Bozukluklar

Santral sinir sisteminde meydana gelen hasar, sinir iletiminin yavaşlamasına ve motor aktivasyonunun azalmasıyla birlikte motor performansın bozulmasına neden olur (Petajan ve White, 1999). Yürüyüş bozuklukları (anormal yürüyüş biyomekaniği, değişen denge, kas güçsüzlüğü ve yorgunluk), bu hastalıkla ilişkili motor performansın en yaygın bozulmuş alanlarından biridir (LaRocca, 2011).

1.1.6.2. Mesane ve Barsak Fonksiyon Bozukluğu

Multiple Skleroz hastalarının yaklaşık %78'inde sekonder alt idrar yolu disfonksiyonu gelişmektedir (Wiedemann ve ark., 2013). Miksiyon sırasında detrüsör kasılmakta ve eksternal üretral sfinkter gevşemektedir. Detrüsör sfinkter parasempatik ve sempatik sinirlerle uyarılarak işlevini nörolojik sistemin kontrolü altında sürdürmektedir. Alt idrar yolu disfonksiyonu detrüsörün aşırı aktivitesi, detrüsörün hipokontraktilitesi ve / veya detrusor-sfinkter dissinerjisine neden olabilmektedir (Shah, 2015). MS'te bağırsak fonksiyon bozukluğu yaygın olarak görülmektedir (Nusrat ve ark., 2012). Büyük bir araştırmada, hastaların% 68'inde konstipasyon ve / veya fekal inkontinans olduğu belirtilmiştir. Bunlara ek olarak diyare, gaz problemi, kolon hareketlerinde yavaşlama, ileus ve İrritable Barsak Sendromunda görülmektedir (Hinds ve ark., 1990).

1.1.6.3. Cinsel Fonksiyon Bozukluğu

Multiple Skleroz hastalarının %90'ında cinsel işlev bozukluğu yaşanabilmektedir (Kessler ve ark., 2009). Çoğu zaman hastalar, partnerleriyle veya sağlık uzmanlarıyla bunu tartışmakta zorlanmaktadır. Bu durum yardım almayı da zorlaştırabilmekte, ilişkileri zorlayabilmekte ve yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Kadınlarda duyu kaybı, isteksizlik, dispareni (ağrı) ve anorgazmi (orgazm olamama) sorunları yaşanırken erkeklerde sertleşme

bozukluğu, libido eksikliği ve anorgazmi sorunları görülebilmektedir (Cordeau ve Courtois, 2014; Previnaire ve ark., 2014).

1.1.6.4. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu-Psikolojik Sorunlar

Multiple Skleroz hastalarında bilişsel fonksiyon bozukluğu ve psikiyatrik durumlara sıklıkla rastlanmaktadır (Marrie, Reingold, ve ark., 2015). MS hastalarının izlenmesi genellikle fiziksel engelliliğe yöneliktir ve bu nedenle bu sorunlar gözden kaçabilmektedir (Mohr ve ark., 1997). Anksiyete ve depresyon genel popülasyona göre MS'te daha yaygındır. Depresyon, bilişsel disfonksiyonu kötüleştirebilir. Klinik izole sendromlu hastaların %50'sinde 5 yıl içerisinde bilişsel fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise prevalans artmaktadır (Reuter ve ark., 2011).

1.1.6.5. Görsel Fonksiyon Bozuklukları

Multiple Skleroz'da okülomotor bozukluklar yaygındır, ancak MS'te teşhisi yetersiz kalmaktadır (Rougier ve Tilikete, 2008). Bunlar beyin sapı ve serebellumdaki lezyonlardan kaynaklanır. Bakış anormallikleri, internükleer oftalmopleji, duvar gözlü bilateral internükleer oftalmopleji, bir buçuk sendromu, altıncı sinir felci daha az sıklıkla tutulumu neden olmaktadır. Optik nörit MS vakalarının %50'sinde görülmektedir (Balcer, 2006). Hastaların büyük çoğunluğu (%90) normale yakın iyileşme yaşarken, bazı hastalarda kronik sekel yaşanır (Balcer ve ark., 2015).

1.1.6.6. Ağrı

Ağrı, MS'li bireylerin yaklaşık üçte ikisini etkilemektedir (Amatya ve ark., 2018). Multiple Skleroza bağlı olarak baş ağrısı (%43), kollarda veya bacaklarda nöropatik ağrı (%26), sırt ağrısı (%20), ağrılı spazmlar (%15) ve trigeminal nevralji (trigeminal siniri etkileyen kronik bir ağrı) (%3,8) görülebilmektedir (Foley ve ark.,

2013). Periferik veya merkezi sinir hasarından kaynaklanan nöropatik ağrı (hastalar tarafından "sinir yarasının yol açabileceği tüm işkencelerin en kötüsü" olarak tanımlanır) yaşam kalitesini dramatik bir şekilde düşürmektedir (Jaggi ve Singh, 2011; Kenner ve ark., 2007). Multiple Sklerozlu bireylerde nöropatik ağrının nokta prevalansı % 50 bulunurken, hastaların yaklaşık % 75'i değerlendirmeden sonraki bir ay içinde ağrı yaşadığını bildirmiştir (O'Connor ve ark., 2008).

1.1.6.7.Yorgunluk

Yorgunluk, MS hastalarında, sakatlık veya depresyondan bağımsız olarak, yaşam kalitesi kaybının en yaygın nedenlerinden biridir. Yorgunluk en yıkıcı semptom olarak kabul edilmekte ve hastaların en az %75'inin bu sorunu yaşadığı rapor edilmektedir. Yorgunluğun tanımlanması zordur ve genellikle uyuşukluk, bitkinlik, öznel fiziksel ve / veya zihinsel enerji yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Yorgunluğun nedenleri karmaşık ve çok faktörlüdür. Bunlar, merkezi patolojik süreçler, fiziksel engellilik, ağrı, düşük uyku kalitesi ve ilaçlarla ilgili olabilmektedir (Krupp, 2006; Lerdal ve ark., 2007).

1.1.6.8. Uyku ve Huzursuz Ayak Sendromu

Yorgunluk ve bilişsel semptomları yönetmede kaliteli uyku önemlidir (Kaminska ve ark., 2011). Ağrı, mesane disfonksiyonu ve spastisite nedeniyle uyku bozulabilmektedir. Multiple Sklerozda kronik uykusuzluk, obstrüktif uyku apnesi, hipersomnolans (aşırı uyku hali) ve narkolepsi (normal dışı zamanlarda uyku hali) gibi diğer uyku bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (Braley ve ark., 2014; Veauthier, 2015). Multiple Sklerozda huzursuz uzuvlar yaygındır. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçek (EDSS) skorları kötüleştikçe görülme sıklığı artmaktadır (Veauthier, 2015).

1.1.7. İmmünopatoloji

Multiple Sklerozda fokal immün hücre infiltrasyonu ve bunların sitokinleri nedeniyle merkezi sinir sistemindeki beyaz ve gri cevher dokularının inflamasyonu başlangıçtaki MS hasarın nedenidir. Birçok çalışma, T yardımcı (Th) hücresi (CD4 + T hücreleri olarak da bilinir) müdahalesi ve antijen sunan hücreler (APC'ler) ile T lenfositleri arasındaki etkileşimle başlayan adaptif immün yanıtların, MS'in başlatılmasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür (Gandhi ve ark., 2010; Kasper ve Shoemaker, 2010). Patojenle ilişkili moleküller eşzamanlı olarak APC'ler üzerindeki toll benzeri reseptörlere bağlanmakta ve interlekin (IL) -12, IL-23 ve IL-4 gibi spesifik sitokinlerin üretimi başlamaktadır. Bu sitokinler CD4 + T hücrelerinin farklılaşmasıyla spesifik sitokinleri salma kabiliyetine sahip Th1, Th2 veya Th17 fenotiplerin oluşmasını sağlamaktadır. İnterferon gama (IFN γ) veya tip II interferon ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık için kritik öneme sahip proinflamatuvar sitokinlerdir. Bu sitokinler, CD4 Th1 hücreleri tarafından üretilmektedir (Schoenborn ve Wilson, 2007). CD4 Th2 farklılaşmasını baskılayarak inflamasyonu teşvik etme yeteneğine sahiptirler. Th2 hücreleri, anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-4 ve IL-13'ü salgılamaktadır (Wynn, 2003; Zhu ve Paul, 2008). IL-4, M2 makrofajındaki (veya makrofajları onaran) artış ve inflamasyonu destekleyen M1 makrofajlarının alternatif aktivasyonu yoluyla patolojik inflamasyonu azaltmaktadır. IL-13'ün bağışıklık hücreleri üzerindeki etkileri IL-4 ile benzerdir. IL-13, matriks metalloproteinazın salgılanmasıyla, özellikle alerjik inflamasyon sırasında antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (Wynn, 2003). Th17, inflamasyonu teşvik edebilen çok sayıda sitokini (IL-17, IL-21, IL-22 ve IL-26) indükleyen başka bir CD4 + T hücresidir (Ouyang ve ark., 2008).

Hümmoral immunitede görevli olan B lenfositleri ve sitokinleri MS patogeneğinde rol oynayan diğer faktörlerdir. Bu hücreler tarafından üretilen lenfotoksin [veya dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β)] ve TNF-a, inflamasyonu teşvik etmektedir. Ek olarak, bu hücreler bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 üretebilmektedir. Bu nedenle, B lenfositlerinin MS gelişiminde hem olumlu hem de olumsuz etkileri vardır (Duddy ve ark., 2007). Birçok çalışma, yukarıda belirtilen

hücrelere ek olarak, CD8 + T hücrelerinin (veya sitotoksik T hücrelerinin) MS lezyonlarında da bulunabileceğini göstermiştir (Kouchaki ve ark., 2014). Bu hücreler, perforin gibi sitolitik proteinlerin üretimi yoluyla CD4 + T hücrelerinin baskılanmasına ve inaktivasyonuna aracılık etmektedir. Dahası, bu hücreler vasküler geçirgenliği tamamen arttırarak, glial hücreleri yok ederek ve oligodendrosit ölümünü tetikleyerek MS patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Santral sinir sistemi iltihabına ek olarak, oligodendrosit ölümüne bağlı miyelin onarım süreci de bozulmaktadır (Kasper ve Shoemaker, 2010).

Fas ligandı, lenfosit hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu ligand, bu hücrelerin apoptoz sürecini başlatan oligodendrosit hücrelerindeki Fas reseptörlerine [TNF reseptör süper ailesine ait hücre yüzey reseptörü] bağlanmaktadır (Li ve ark., 2002). Bu nedenle, miyelin sentez hücrelerinin sayısı azalmakta ve miyelin kılıf sentezi bozulmaktadır.

1.1.8. Tedavi

Multiple Sklerozda tedavi kararları, tedavilerin güvenilirliği, etkinliği ve çeşitliliği göz önüne alındığında oldukça karmaşıktır. Erken tedavinin önemi kabul edilmiştir, ancak başlangıç tedavisinin yoğunluğu bilinmemektedir. Buna ek olarak tedavi seçimlerine rehberlik edecek klinik çalışmalar hem yetersiz hem de değişkendir (Ontaneda ve ark., 2019). Bu kapsamda atak tedavisi veya hastalığı değiştirmeye yönelik çeşitli tedaviler mevcuttur. Ek olarak beslenme tedavisi de gündemdedir.

1.1.8.1. Atak Tedavisi

Atak; yeni bulguların meydana geldiği veya daha önceden var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren, yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemidir. Önceden var olan bulguların enfeksiyon veya diğer nedenlerden kaynaklı olarak vücut sıcaklığında artışla birlikte tekrarlaması veya kötüleşmesine psödoatak (yalancı atak)

denmektedir. Bu durum yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon gibi durumlardan kaynaklanabilmektedir. Atak döneminde tedavi olarak kortekstedirler kullanılmaktadır. Genellikle 3-10 gün boyunca 1 g/gün, olarak uygulanmaktadır. Fakat kullanım süresi ve dozu hastanın bulgularına göre değişebilmektedir. (Efendi ve Kuşçu, 2018).

1.1.8.2. Hastalık Seyrini Değiştirmeye Yönelik Tedaviler

Bu grupta yer alana tedavilerin amacı atak oluşumunu önlemek, ataklar arasındaki süreyi arttırmak, atakların şiddetini hafifletmektir. Relapsing remitting tip Multiple Skleroz (RRMS) tedavisinde kullanılan hastalığın prognozunu iyileştirmeye yönelik tedavilere immünomodülatör tedavi denmektedir.

Birinci basamak tedaviler; klasik enjekte edilebilen tedaviler olan glatiramer asetat ve interferon-beta (IFN- β) tedavileri kullanılmaktadır (Ontanedave ark., 2019).

İkinci basamak tedaviler; oral tedaviler olarak da adlandırılır. fingolimod, dimetil fumarat, teriflunamid kullanılmaktadır (Alpua, 2014).

Üçüncü basamak tedaviler; monoklonal antikor tedavileridir. Monoklonal antikorlarla MS patogenezinde rol oynayan B hücreleri hedef alarak tedaviyi amaçlamaktadır. Tedavide natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab rituksimab yer almaktadır (Tüzün, 2011).

Dördüncü basamak tedaviler; immunsupresif tedaviler ve intravenöz immünoglobülin kullanımıdır. İmmunsupresif tedavi progresif seyreden MS tiplerinde ve immünomodulator tedaviye cevap vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Azatiyopurin, siklofosfamid, metotreksat, mitoksantron vb ilaçlar kullanılır (Efendi ve Kuşçu, 2018). İntravenöz immünoglobülin tedavisi, immünolojik kökenli nörolojik

hastalıklarda yaygın ve etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak MS tedavisindeki kullanımı çok net değildir (Sellebjerg ve ark., 2005).

1.1.8.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Son yıllarda belirgin bir şekilde değişen MS'in tıbbi beslenme tedavisi, MS'te rol oynayan ve bağışıklık fonksiyonunu etkileyen, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilmektedir. Ek olarak, çocukluk çağında obezitenin MS için bir risk faktörü olduğunu gösteren son veriler (Langer-Gould ve ark., 2013) ve MS'li bireylerin artmış kardiyo-metabolik komorbidite riski (örneğin, hiperlipidemi) ve bu komorbiditelerin hastalığın patogenezi olumsuz yönde etkileyebileceğini gösteren çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda beslenmenin MS üzerindeki etkisi dikkat çekicidir (Marrie, Elliott, ve ark., 2015; Marrie ve ark., 2012). Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda da diyet kalitesi gibi değiştirilebilir yaşam tarzı faktörlerinin MS prognozunu ve semptomlarını iyileştirdiği görülmüştür (D'hooghe ve ark., 2013; Hadgkiss ve ark., 2015; Marck ve ark., 2018). MS hastalarında diyet kalitesinin hastalığın prognozundaki ve semptomlar üzerindeki etkisini inflamasyonun azalmasına neden olan gen ekspresyonundaki epigenetik değişiklikler ve bağırsak mikrobiyomunun bileşimindeki değişiklikler ile gösterdiği düşünülmektedir (Rito ve ark., 2018; Saresella ve ark., 2017). Buna ek olarak diyet kalitesi, nöronal yapı için gerekli besin öğelerinin yeterliliğini de etkileyebilmektedir (Bourre, 2006a, 2006b).

Multiple Skleroz hastalığının seyrinin farklı olması iyileştirici bir faktör olan tıbbi beslenme tedavisine ilginin artmasına neden olmuştur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılanların %90'ından fazlasının, MS hastalığının tedavisinde beslenme tedavisine ilgi duyduğunu belirtmiştir (Brenton ve Goldman, 2016). Güney Avustralya'dan yapılan bir çalışmada, MS hastaları tarafından en fazla kullanılan beslenme tedavisinin düşük yağlı diyetler (%40) olduğu onu ise düşük şeker içeren diyetler (%23,8) ve glutensiz (%16,4) diyetlerin izlediği belirlenmiştir (Leong ve ark., 2009). Fitzgerald ve ark (2018) yaptıkları benzer bir çalışmada MS hastalarının en çok tercih ettikleri diyetin düşük şekerli (%9,2) diyet olduğunu bunu düşük

karbonhidratlı (% 7,3), düşük enerji (%6,8) ve glutensiz diyetin (%5,6) izlediği görülmüştür (Fitzgerald ve ark., 2018b).

1.1.8.3.1. Düşük Yağlı Diyetler

Multiple Skleroz ile yağ tüketimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar önerilen düzeylerin üzerinde toplam yağ ve doymuş yağ alımı üzerine yoğunlaşmıştır (Azary ve ark., 2018; Shelly Coe ve ark., 2021; Yadav ve ark., 2016). Swank, 1950'de doymuş hayvansal yağ tüketiminin MS sıklığı ile doğrudan ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Hayvansal yağ alımının sınırlandırılması ve MS'nin remisyonu arasındaki bağlantı ise 2003'te rapor edilmiştir (Swank ve Goodwin, 2003). Swank ve Goodwin (2003)'e göre, yüksek yağlı diyetler depo lipidlerinin ve kolesterolün sentezine yol açar ve membran akışkanlığının azalmasına, kılcal damarların tıkanmasına ve inflamasyonun başlamasına veya artmasına neden olmaktadır. Daha yeni çalışmalar, doymuş yağ hareketinin transkripsiyonel seviyede kontrol edildiğini ve hem gen ekspresyonunu, hücre metabolizmasını, gelişimini ve hücrelerin farklılaşmasını etkilediğini göstermektedir. Buna ek olarak doymuş yağ alımının fazlalığı, disbiyotik bir bağırsak mikrobiyotasına, bağırsak bağışıklığının işlevsel bozukluğuna ve düşük dereceli sistemik inflamasyona yol açmaktadır (David ve ark., 2014). RRMS hastaları ile yapılan bir çalışmada diyet grubuna düşük yağlı (toplam enerjinin %15'i), bitkisel bazlı diyet uygulanmış, kontrol grubu serbest bırakılmış (toplam enerjinin %40'ı yağlar) ve bir yıl boyunca takip edilmiştir. Kontrol grubunun EDSS skorlarında, beyin MRG'sı, sonuçlarında ve atak oranlarında anlamlı bir iyileşme olmamıştır. Bunun aksine deney grubunun, yorgunluk, BKİ ve metabolik biyobelirteçlerinde (LDL, total kolesterol, insülin) önemli iyileşmeler görülmüştür (Yadav ve ark., 2016). Benzer şekilde doymuş yağ içeriği yüksek kırmızı et (sakatat, domuz eti, şarküteri ürünleri, yağlı sığır eti) ve doymuş yağ (sadece kadınlarda) tüketiminin sağlık açısından olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Coe ve ark., 2020). Pediatrik MS hastalarında özellikle doymuş yağlardan yüksek enerji alımının atak oranını arttırdığı görülmüştür (Azary ve ark., 2018).

1.1.8.3.2. Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti içerdiği antiinflamatuvar, antioksidan öğelerle ilişkili olarak kronik inflamasyonu ve barsak mikrobiyotasını doğrudan patojen bakterileri ise dolaylı olarak etkilemektedir. Bu nedenle inflamatuvar bir hastalık olan MS'in prognozunu olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir (Sabrina Esposito ve ark., 2018; Moravejolahkami ve ark., 2019).

Multiple Sklerozlu hastaların beslenme alışkanlıklarını araştıran bir çalışmada besin içeriği zengin ve yüksek kaliteli beslenme şeklinin yani meyve ve sebzeleri fazla, işlenmiş ürünlerin az tüketimi ile yaşam kalitesinin ilişkili olduğu belirlenmiştir (Hadgkissve ark., 2015). Benzer bir çalışmada diyet kalitesi yüksek olan bireylerin düşük olanlara göre sakatlık oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Besinler özel olarak değerlendirildiğinde tam tahıllı ürün ve süt ürünleri tüketim yüksekliğinin düşük sakatlıkla ilişkili olduğu belirlenmiş olup, diğer besinler ile bir ilişki bulunmamıştır (Fitzgerald ve ark., 2018a). Pediatrik MS hastalarında sebze tüketiminin diğer etmenlerden bağımsız olarak koruyucu olabileceği ifade edilmiştir (Azary ve ark., 2018). Yüksek karoten, magnezyum, yağlı balık, sebze ve meyve tüketiminin MS hastalarında sağlık açısından olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür (Coe ve ark., 2020). Randomize kontrollü pilot bir çalışmada, MS için modifiye edilmiş Akdeniz diyeti uygulayan grubun uygulamayanlara kıyasla zaman içinde yorgunluk skorunda ve EDSS'de bir azalma olduğu gösterilmiştir (Sand ve ark., 2019). Başka bir çalışmada az yağlı süt ve meyve-sebze ağırlıklı beslenme şekli olan ve Akdeniz diyeti benzeri beslenme şekli olan MS hastalarının serum CRP düzeylerinin (sistemik inflamasyon) daha düşük olduğu fiziksel ve ruh sağlığı skorlarının daha yüksek olduğu, atak sayılarının daha az olduğu belirlenmiş, fakat EDSS'de anlamlı farklılık bulunamamıştır (Moravejolahkami ve ark., 2019). Bir diğer çalışmada Akdeniz tarzı beslenme skoru yüksek olan MS hastalarında MS şiddet skorunun ve EDSS'nin daha düşük olduğu fakat toplam atak sayı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak otoimmünite ve ikincil nörodejenerasyonun sürdürülmesinde kronik sistemik inflamasyonun rolü göz önüne alındığında, Akdeniz

tarzı beslenmenin MS uzun vadeli sakatlık sonuçları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Esposito ve ark., 2020).

1.1.8.3.3. Düşük Karbonhidratlı- Düşük Enerjili Diyetler

Düşük posa içeriğine sahip şekerle tatlandırılmış içeceklerin ve rafine tahılların yüksek alımı, enerji alımını arttırmakta ve glukoz seviyesini hızla yükseltmektedir. İnsülin düzeyinin artışı ve proinflamatuvar moleküllerin ve serbest radikallerin üretimi de dahil olmak üzere biyosentezi desteklemektedir. Besin alımının azaltılmasıyla enerji kısıtlaması, SIRT1 seviyesini yükseltmekte, adenosin monofosfat (AMP) düzeyini arttırmakta ve adenosinmono fosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)'yi yükseltmekte, adiponektin düzeylerini arttırmakta ve reseptörlerini aktive etmekte ve oksidatif hasarı, lenfosit aktivasyonunu önlemekte ve bu sayede MS'in ilerlemesini azaltabileceği düşünülmektedir (Piccio ve ark., 2013; Piccio ve ark., 2008) (Zhang ve ark., 2011; Lee ve Kwak, 2014). Orta ve hafif derecede sakatlığı olan MS hastalarında yapılan çalışmada düşük karbonhidrat alımı ile birlikte hareketlilik düzeyi, günlük fonksiyon ve yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (Bromley ve ark., 2019). Yapılan bir diğer çalışmada Akdeniz diyeti uygulayan MS hastalarına 4 ay boyunca izokalorik %40 karbonhidrat, %40 yağ ve %20 protein içeren (ketojenik) diyet uygulanmış ve doyumluk hissinde artışın sonucu olarak yağsız kütlede artış, inflamasyon ve oksidasyonda azalma görülmüştür (Benlloch ve ark., 2019).

1.1.8.3.4. Glutensiz Diyet

Son zamanlarda glutensiz diyetlerin kullanımı artmasına rağmen glutensiz diyeti çölyak hastalığı haricindeki hastalıklarda öneren resmi bir kılavuz yoktur. Bununla birlikte, glutenin bağırsak geçirgenliğini arttırdığı (Fasano, 2011a) ve doğal bağışıklık sisteminin harekete geçiren yolları etkilediği hipotezini destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır (Jelinkova ve ark., 2004). Ayrıca, glutenin nöral proteinler ile çapraz reaksiyon (Vojdani ve Tarash, 2013), kan-beyin-bariyer geçirgenliği artışı

(Mokarizadehve ark., 2015) ve otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu ile MS'in seyrini etkilediği düşünülmektedir (Toohey, 2004).

Gluten intoleransının genetik temeli, HLA sınıf II'yi kodlayan kromozom 6 bölgesinde bulunur (James ve Scott, 2001; Kakar ve ark., 2003). RRMS'li bazı hastalar, hastalığın tanısında önemli bir serolojik belirteç olan yüksek düzeyde anti-doku transglutaminaz-2 (TGt-2) antikorları gösterir (Shor ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalarda MS hastalarında gluten intoleransının prevalansının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve glutensiz bir diyetin tüketiminin ardından nörolojik semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (Johnson ve ark., 2012; Luis Rodrigo ve ark., 2011; Shorve ark., 2009). Benzer şekilde Irish ve ark (2017)'lerinin yaptıkları randomize kontrollü pilot bir çalışmaya 34 MS hastası (17 vaka-17 kontrol) dahil edilmiştir. Vaka grubuna 3 ay boyunca gluten içermeyen bir diyet olan Paleolitik diyet uygulanmış kontrol grubuna ise herhangi bir sınırlama yapılmamıştır. Üç ayın sonunda vaka grubunun algılanan yorgunluğunun azaldığı, zihinsel ve fiziksel yaşam kalitesinin, egzersiz kapasitesinin arttığı, el ve bacak fonksiyonun geliştiği belirlenmiştir (Irish ve ark., 2017). Prospektif kesitsel bir çalışmada; MS hastalarına (n=20) 12 ay boyunca gluten içermeyen modifiye Paleolitik diyet tedavisi uygulanmış ve direnç egzersizi yaptırılmıştır. Başlangıçta daha fazla gluten tüketenlerde glutenin kesilmesiyle birlikte daha az tüketenlere göre fiziksel engellilikte daha fazla iyileşme görülmüştür. Diyet ve egzersiz tedavisinin birlikte uygulanmasının yorgunluğu azalttığı ve yaşam kalitesini arttığı görülmüştür (Bisht ve ark., 2015a). Randomize kontrollü bir çalışmada ise gluten intoleransı olmayan 72 RRMS hastasını dahil etmiştir. Vaka grubuna (n=36) glutensiz diyet uygulanmıştır. Kontrol grubuna (n=36) ise herhangi bir kısıtlama getirilmemiştir. Her iki grup ortalama 4,5 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmanın sonunda vaka grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında glutensiz diyetin EDSS skorunu düşürdüğü, lezyon aktivitesinin azalttığı saptanmıştır. Buna ek olarak hastaların yıllık ortalama atak (kötüleşme) sayılarında da azalma olduğu belirlenmiştir. Glutensiz diyetin RRMS hastalarında nöron koruyucu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Rodrigo ve ark., 2014).

Literatür incelendiğinde MS’de farklı beslenme tedavileri söz konusu olmakla birlikte kesin kanıt niteliğinde bir çalışma henüz mevcut değildir. Bu nedenle bu araştırmada, MS hastalarında glutensiz diyetin hastalıkla ilintili sakatlık durumu, yaşam kalitesi, gastrointestinal sistem, duyu durumları, yorgunluk ve serum lipopolisakkarit düzeyleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde; araştırma evrenin seçimi, örneklemin belirlenmesi, verilerin toplanması, anket formunun hazırlanması ve uygulanması, çalışma protokolü, besin tüketim durumunun saptanması, antropometrik ölçümlerin alınması, serum lipopolisakkarit düzeylerinin belirlenmesi, Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeğinin (GSRS), Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeğinin-54 (MSQOL-54=Multiple Sclerosis Quality of Life-54), Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeğinin (DASS-21), Pittsburg Uyku Ölçeğinin (PSQI), Yorgunluk Değerlendirme Ölçeğinin (FAS) uygulanma şekli ve verilerin değerlendirilmesi ile ilgili konular yer almaktadır.

2.1 Araştırma Evreninin Seçimi ve Örneklemin Belirlenmesi

Araştırma evreni Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında tedavi gören kadın MS hastalardır. Araştırma örneklemini aynı klinikte tedavi gören, nöroloji uzmanı tarafından kesin MS tanısı konmuş ve dahil olma kriterlerine uyan, gönüllü kadın hastalar oluşturmuştur. Hastaların anamnezi alınıp dosyaları incelendikten sonra çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilip onam formu alınmıştır.

Çalışmanın başlangıcında çalışmaya 29 deney, 29 kontrol grubu olmak üzere 58 kadın RRMS hastası alınması planlanmıştır. Kişi sayısı gpower analiz yöntemi ile benzer bir çalışmadan veriler alınarak $1-\beta=0,8$, $\alpha=0,05$, $d=0.6683935$ olarak belirlenmiştir (Yadav ve ark., 2016). Literatür incelendiğinde glutensiz diyet uygulamasının zorluğu nedeniyle çalışmaya dahil edilecek kişi sayısı belirlenirken deney grubuna alınacak olan kişi sayısı belirlenen kişi sayısından %40 fazla tutulmuş ve 41 kişi deney grubuna alınmıştır (Muhammad ve ark., 2017). Kontrol grubunun diyetine müdahale edilmeyeceği için belirlenen kişi sayısı olan 29 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak bir kişi gebe kaldığı için, bir kişi de atak geçirdiği için çalışmaya devam etmemiş ve çalışma kalan kişilerle yürütülmüştür. Çalışmayı toplam 27 deney

ve 27 kontrol grubu olmak üzere toplam 54 kadın RRMS hastası tamamlamıştır (Şekil 2.1).

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir,

- Kadın olmak
- 18 yaşını doldurmuş olmak,
- Çölyak hastalığı veya gluten atrofisi olmaması,
- Nörolog tarafından Relapsing Remitting Multiple Skleroz tanısı almak,
- Remisyon fazında olmak
- Gebe ve emzikli olmamak,
- Genişletilmiş özürlülük durum ölçeğinin <7 olması,
- $BKİ \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ veya $BKİ \leq 45 \text{ kg/m}^2$ olma,
- Herhangi bir mental hastalığı bulunmamak (şizofreni, demans gibi)
- Çalışmaya katılmadan önceki 1 ay içinde zayıflamak için tıbbi beslenme tedavisi uygulamamış olmak,
- Yeme bozukluğu hastalığı olmaması (Anoreksia, Bulimia gibi),
- Emilimi olumsuz etkileyen hastalığın olmaması (Crohn hastalığı, Ülseratif kolit)

Araştırmadan dışlanma kriterleri ise şu şekildedir,

- 18 yaş altı olmak
- Çölyak hastalığı veya gluten atrofisi varlığı
- Nörolog tarafından Relapsing Remitting Multiple Skleroz haricinde MS'in diğer alt tiplerinin varlığı
- Atak durumunun olması
- Gebe veya emzikli olmak
- Genişletilmiş özürlülük durum ölçeğinin ≥ 7 olması
- $BKİ < 18,5 \text{ kg/m}^2$ veya $BKİ > 45 \text{ kg/m}^2$ olmak,
- Herhangi bir mental hastalık tanısı almış olmak (şizofreni, demans gibi)
- Çalışmaya katılmadan önceki 1 ay içinde zayıflamak için tıbbi beslenme tedavisi uygulamış olmak,
- Yeme bozukluğu hastalığı olması (Anoreksia, Bulimia gibi),

- Emilimi olumsuz etkileyen hastalığa sahip olmak (Crohn hastalığı, Ülseratif kolit)



Şekil 2.1. Çalışmaya katılan birey sayısı

2.2. Verilerin Toplanması

Araştırma verilerinin toplanmasında; hastaların genel bilgilerini ve beslenme alışkanlıklarını belirlemeye yönelik hazırlanmış anket formu ve 24 saatlik besin tüketim kaydı kullanılmıştır. Ayrıca Gastrointestinal Symptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS), Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 (MSQOL-54=Multiple Sclerosis

Quality of Life-54), Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS-21), Pitsburg Uyku Ölçeği (PSQI), Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS) kullanılmış olup, çeşitli antropometrik ölçümler ile bireylerin serum örnekleri alınmış ve lipopolisakkarit değerleri belirlenmiştir. Anketler 09.2019-10.2020 tarihleri arasında toplanmıştır. Pandemi nedeniyle çalışma süresinde uzama meydana gelmiştir.

2.2.1. Anket Formunun Hazırlanması ve Uygulanması

Araştırma verilerinin elde edilmesinde; araştırmacı tarafından ilgili literatür incelenerek hazırlanan anket formu kullanılmıştır (EK 1). Anket formunda; araştırmaya alınan bireylere ait genel bilgiler ve hastalıkları ile ilgili bilgiler yer almaktadır. Daha sonra bireylerin antropometrik ölçümleri ile ilgili bilgiler yer almış ve bunu besin tüketim kaydı formu izlemiştir. Ardından hastalığa yönelik kullanılan Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL)-54 soruları, Gastrointestinal Symptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS) soruları, Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASÖ-21) soruları, Pitsburg Uyku Ölçeği (PSQI) soruları ve Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS) soruları yer almıştır.

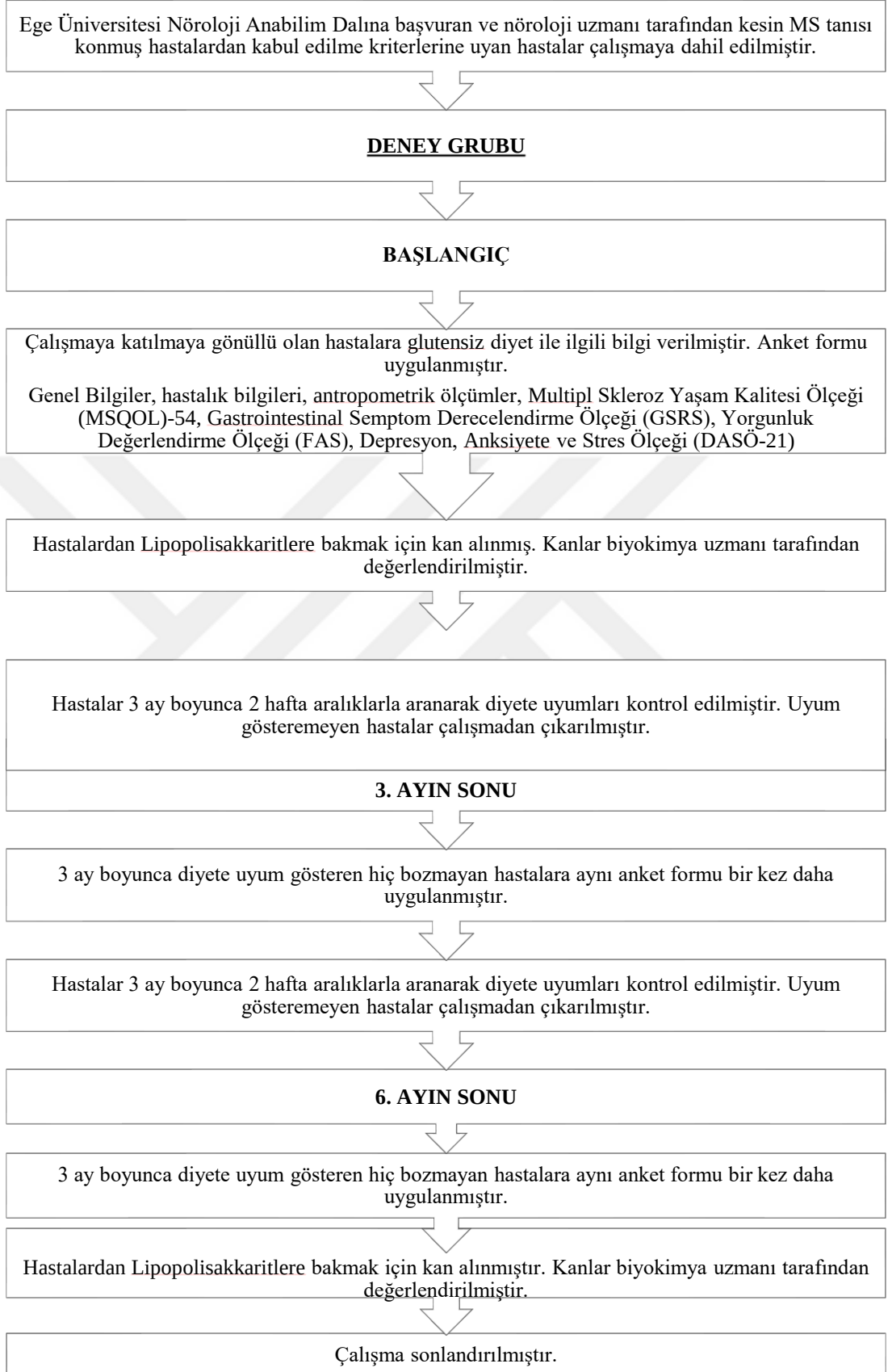
2.2.2. Çalışma Protokolü

Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalına başvuran ve nöroloji uzmanı tarafından kesin MS tanısı konmuş RR MS'li kadın hastalardan kabul edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır. (EK2)

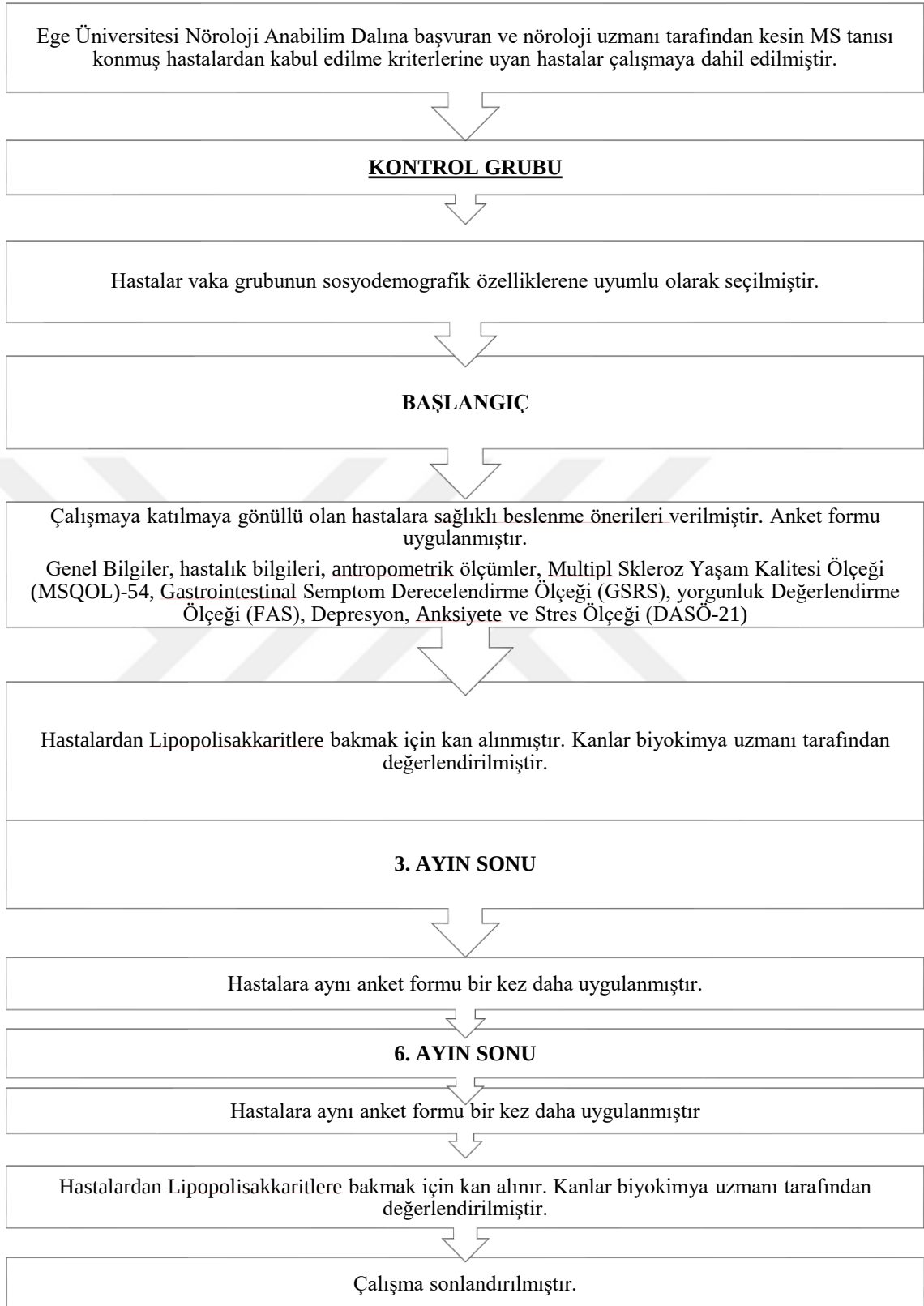
Deney grubunda yer alan bireylere başlangıçta genel bilgiler, hastalık bilgileri, antropometrik ölçümler, Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL)-54, Gastrointestinal Symptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS), Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS), Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASÖ-21) yer alan anket formu

uygulanmış ve glutensiz diyet tedavisi ile ilgili bilgi verilmiştir. Ek olarak hastalardan serum Lipopolisakkarit düzeyine bakmak için kan alınmıştır. Kanlar biyokimya uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Hastalar 3 ay boyunca 2 hafta aralıklarla aranarak diyet uyumları kontrol edilmiştir. Uyum gösteremeyen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 3 ay boyunca diyet uyum gösteren hiç bozmayan hastalara aynı anket formu bir kez daha uygulanmıştır. Hastalar tekrar 3 ay boyunca izlenmiş ve 6.ayda anket formu yinelenmiş, serum Lipopolisakkarit düzeyine bakmak için kan alınmış, çalışma sonlandırılmıştır (Şekil 2.2).

Kontrol grubunda yer alan bireylere başlangıçta genel bilgiler, hastalık bilgileri, antropometrik ölçümler, Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL)-54, Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS), Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS), Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASÖ-21) yer alan anket formu uygulanmış ve sağlıklı beslenme önerileri verilmiştir. Ek olarak hastalardan serum Lipopolisakkarit düzeyine bakmak için kan alınmıştır. 3 ay boyunca kontrol grubuna müdahalede bulunulmamış ve aynı anket formu bir kez daha uygulanmıştır. 6.ayda anket formu yinelenmiş, serum Lipopolisakkarit düzeyine bakmak için kan alınmış, çalışma sonlandırılmıştır (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. Deney grubunun çalışma protokolü



Şekil 2.3. Kontrol grubunun çalışma protokolü

2.2.2.1. Diyetin Süresi ve Uygulama Şekli

Literatürde MS hastalarına glutensiz diyet uyguladığında ne kadar sürede cevap oluşturduğuna dair doğrudan veya net bir veri bulunmamakta olup, bu konudaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmanın öncesinde nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan farklı diyetlerin süreleri araştırılmış ve bu çalışmalarda uygulanan Paleolitik diyet, Swank diyeti, kalori sınırlayıcı diyetler ve ketojenik diyetler gibi özel diyetlerin ortalama 6 ay uygulandığı belirlenmiştir. (Wahls ve ark., 2018). Bu çalışmalardan yola çıkılarak bu çalışmada da diyet süresi 6 ay olarak kararlaştırılmıştır.

Deney ve kontrol grubunda diyetin uygulanma şekli farklılık göstermektedir. Deney grubuna katılmayı kabul eden bireylere gluten ve gluten içeren besinler hakkında bilgi verilmiş, çalışma protokolü açıklanmıştır. Günlük gereksinimleri doğrultusunda enerji, makro besin öğeleri hesaplanmış yaşam şekillerine ve MS hastalığına uygun kişiye özel glutensiz diyet tedavisi verilmiştir. Glutensiz diyet tedavisi verilirken karbonhidrat ve posa içeriğinin günlük gereksinimlere uygun olması için karabuğday, kurubaklagiller, sebze ve meyvelerden zengin bir diyet tedavisi planlanmıştır. Glutensiz diyet tedavisine uyumu arttırmak için hastalarla gluten içermeyen sağlıklı tarifler paylaşılmış, düzenli aralıklarla aranarak ve araştırmacının iletişim bilgileri verilerek sorularına cevap verilmiş ve yaşanan sorunlara çözüm getirilmeye çalışılmıştır. Kontrol grubuna ise sadece genel sağlıklı beslenme önerileri verilmiş, fakat diyetlerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve takip edilmemiştir.

2.2.2.1.1. Glutensiz Diyet

Gluten, esas olarak gliadin ve glutenin olmak üzere yüzlerce farklı proteinden oluşan kompleks bir karışımdır ve buğday proteinlerinin %90'ını oluşturmaktadır (Biesiekierski, 2017). Çalışma kapsamında gluten içeren besinler deney grubunun

diyetinden çıkarılmıştır ve Çizelge 2.1’de glutensiz diyetle serbest, riskli ve yasak besinler yer almaktadır.

Çizelge 2.1 Glutensiz diyetle serbest, riskli ve yasak besinler

Serbest besinler	Riskli besinler	Yasak besinler
Süt ve süt ürünleri (Süt ^a , yoğurt, peynir ^b) Et ^c , tavuk, balık Yumurta Pirinç, mısır Minor tahıllar ^d (teff, millet, vb.) Psödo-tahıllar (karabuğday, kinoa, amarant) Meyve-sebzeler Kurubaklagiller Kuruyemişler ^e Bitkisel yağlar Tereyağı	Dekstrin Aroma vericiler Hidrolize bitkisel protein Hidrolize sebze proteini Modifiye besin nişastası Yulaf Soslar Sosis Baharatlar Paketli ürünler	Buğday ve türevleri (bulgur, makarna, kuskus, ırmık, şehriye,vb) Arpa Malt Çavdar Spelt Tritikale Kamut (Horasan buğdayı)

a Laktoz intoleransı olan bireyler tüketmemelidir,

b Bazı peynir türleri glutenle kaplanabilmektedir,

c Ekmek içi veya gluten katkılı sos içermemelidir,

d Nadiren veya belli bir bölgede yetiştirilen tahıl türlerine verilen isimdir,

e Genellikle ülkemizde özellikle tuzlu kuruyemişler için unla kavurma işlemi yapılmaktadır, (SERİN ve AKBULUT, 2017)

2.2.2.2. Besin Tüketim Durumunun Saptanması

Bu bölümde besin tüketim kaydı formu kullanılmış ve 3. ve 6. ayda tekrar edilmiştir. Form araştırmacı tarafından 24 saati hatırlatma yöntemi ile doldurulmuştur. Besin tüketimi alınırken ölçü ve miktarlarının belirlenmesinde yemek ve besin

fotoğraf kataloğundan yararlanılmıştır (Rakıcıoğlu ve ark., 2009). Bireylerin tükettikleri yemeklerin içine giren besin miktarları standart yemek tarifleri kullanılarak hesaplanmıştır (Baysal ve ark.,2005; Dağ, 2006; Merdol, 2003). Tüketilen ortama enerji ve besin ögesi değerleri Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS7.1 Öğrenci) programı kullanılarak hesaplanmıştır. Enerji ve besin ögesi alımlarının değerlendirilmesinde cinsiyet ve yaşa göre tüketilmesi önerilen günlük enerji ve besin ögeleri değerleri kullanılmıştır (TÜBER, 2015). Buna göre enerji ve besin ögelerini önerilen miktarın $\pm$ %50' si kadarını tüketenler yeterli (%50-150), < %50'sini tüketenler yetersiz (%50), olarak kabul edilmiştir (TBSA,2019).

2.2.3. Antropometrik Ölçümlerin Alınması ve Değerlendirilmesi

Antropometrik ölçüm olarak, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri alınmıştır.

Vücut ağırlığı: Vücut ağırlığı ölçümü için 0,1 kg'a duyarlı vücut analizi ölçüm cihazı Tanita SC330 Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) kullanılmıştır. Bireyler ince ve az giysi ile ayakkabısız ve çorapsız olarak ölçülmüştür.

Boy uzunluğu: Bireylerin boy uzunluğu ölçümleri alınırken, ayaklarının birleşik olmasına ve frankfort düzlemde (göz ve kulak kepçesi üstü aynı hizada) olmalarına dikkat edilmiş ve ölçümler stadiometre (boy ölçer) ile yapılmıştır (Baysal ve ark., 2008).

Beden Kütle İndeksi (BKİ): Bireylerin boylarına göre olmaları gereken vücut ağırlıklarının değerlendirilmesinde; Beden kütle indeksi (BKİ) formülü kullanılmıştır. Beden Kütle İndeksi'nin hesaplanmasında (BKİ): $BKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$ formülü kullanılmıştır. Beden kütle indeksine göre vücut ağırlığı; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir (WHO, 2000).

Çizelge 2.2. BKİ sınıflaması

BKİ (kg/m ²)	Vücut Ağırlığının Durumu
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Fazla kilolu
>30	Obez

Bel çevresi: Bireylerin kollarının iki yanda ve ayaklarının birleşik durumda olmasına dikkat edilerek, alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası bulunup orta noktasından geçen çevre ölçülmüştür. Ölçüm esnemez mezura kullanılarak araştırmacı tarafından yapılmıştır (WHO, 2011). Bireylerin bel çevresi değerlendirmesi Çizelge 2.3 de görüldüğü şekildedir.

Çizelge 2.3. Bel çevresi değerlendirmesi

Cinsiyet	Risk	Yüksek risk
Kadın	> 80 cm	> 88 cm

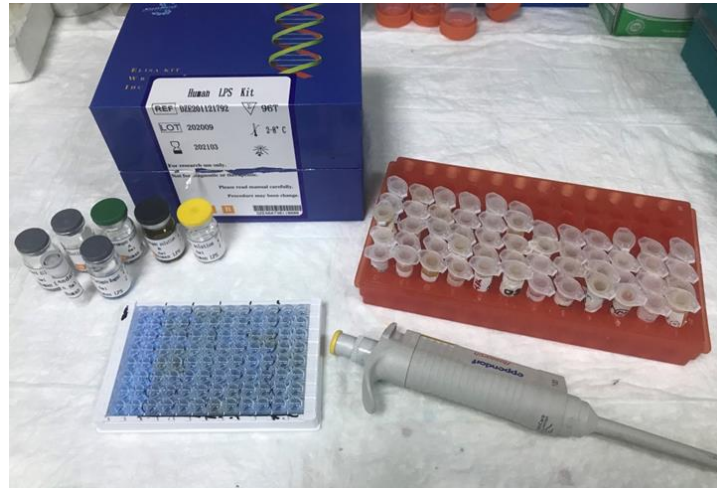
Kalça Çevresi: Bireyin yan tarafından kalçanın en geniş yerinden ve yüksek noktadan ölçüm yapılarak belirlenmiştir. Ölçüm esnemez mezura kullanılarak araştırmacı tarafından yapılmıştır (Pekcan, 2012).

Bel kalça oranı: Bel çevresinin (cm) kalça çevresine (cm) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Kadınlarda $\geq 0,85$ üzerine çıkmamalıdır (Pekcan, 2012).

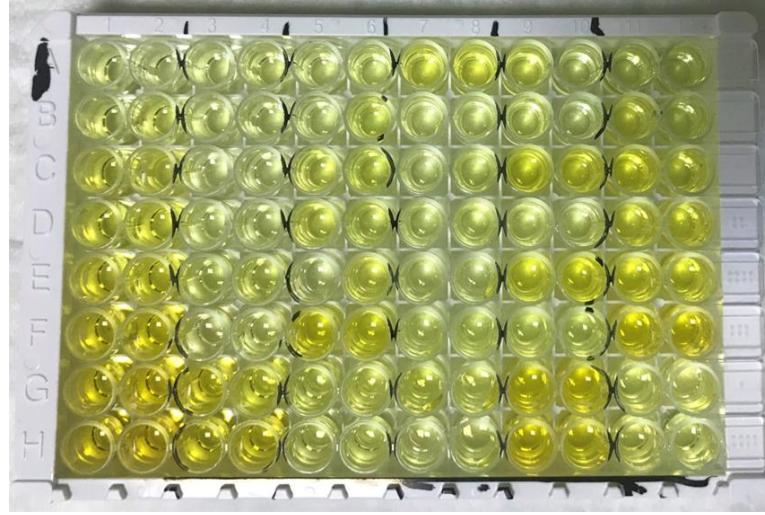
Vücut Bileşimi: Ölçüm için BİA (Tanita SC 330) kullanılmıştır. Ölçüm sabah aç karnına yapılmış ve uygulama koşullarına (24 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmama, 24 saat öncesi alkol kullanmamış olma, en az dört saat aç kalmış olma, test öncesi çok su içmeme, testten dört saat önce çay-kahve ve kola gibi kafein içeren içecekleri içmeme, ölçüm sırasında metal aksesuar bulundurmama, menstrüasyon döneminde ölçüm alınmama) uyulmuştur (Köksal ve Küçükerdönmez, 2008). Vücut ağırlığına ek olarak Biyoelektrik İmpedans Analizi ölçümü ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağı kütlesi ve yağsız vücut kütlesi belirlenmiştir.

2.2.4. Serum Lipopolisakkarit (LPS) Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmaya katılan bireylerden çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda 1 tüp kan alınmış serum örnekleri santrifüj edilerek -80°C 'de saklanmıştır. Serum örneklerindeki LPS düzeylerinin ölçümü ELISA kiti (Sun Red, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.) ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 4). İlk olarak standart örnekler stok solüsyondan 75, 150, 300, 600, 1200, 2400 ve 1600 EU/L olacak şekilde hazırlanmıştır. ELISA plağında belirlenen kuyucuklara 0.05 ml standart ve 0.05 ml HRP-streptavidin eklenmiştir. Serum örnekleri için ise kuyucuklara 0.04 ml örnek, 0.01ml VEGF antikor ve 0.05 ml HRP-streptavidin eklenmiştir. Plağın üzeri kapatılarak 37°C 'de 60 dakika inkübe edilmiş, sürenin bitiminde tüm örnekler pipet yardımıyla ELISA plağından uzaklaştırılmış ve 5 kez yıkama tamponuyla yıkanmıştır. Yıkama işleminin sonunda kuyucuklara mavi renk oluşumunu sağlayacak kromojen A (0.05 mL) ve B solusyonları (0.05 ml) eklenmiş ve plak 37°C 'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir. Sürenin bitiminde kuyucuklara 0.05 ml stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Oluşan sarı rengin optik dansitesi mikroparka okuyucusunda (Thermo Scientific® Multiskan Go) 450 nm dalga boyunda okutulmuştur (Şekil 5). Sonuçlar standart kalibrasyon eğrisine göre değerlendirilmiştir.



Şekil 2.4. Serum LPS düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçümü



Şekil 2.5. ELISA plağında analiz sonunda LPS düzeyi ile orantılı renk oluşumu

2.2.5. Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL-54):

Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) Vickrey ve ark. (1995) tarafından Multiple Sklerozlu hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Türkçe güvenirlik ve geçerliliği ise Tülek ve Durna (2006) tarafından yapılmıştır. MSQOL-54 birçok hastalık için yaygın olarak kullanılan yaşam kalitesi ölçeği SF-36'da bulunan genel yaşam kalitesine (2 madde), sağlık stresine (4 madde), cinsel işlevler ve tatmine (5 madde), bilişsel işlevlere (4 madde), enerjiye (1 madde), ağrıya (1 madde), sosyal işlevlere (1 madde) ilişkin maddelere MS'e özgü 18 madde eklenerek oluşturulmuştur. MSQOL-54 ölçeği, bileşik fiziksel ve bileşik mental sağlık olmak üzere 2 ana grup, 13 alt grup ve 2 bağımsız maddeden oluşan toplam 54 sorudur. Ölçekten en az 0 en fazla 100 puan alınmaktadır ve puan arttıkça yaşam kalitesinin arttığı bildirilmektedir

Ölçeğin puan dönüşümü gerçekleştirildikten sonra, alt boyutu oluşturan maddelerin puan toplamı madde sayısına bölünerek alt boyut puanı bulunmaktadır. Alt boyut içinde cevaplanmamış madde varsa alt grup toplam puanı cevaplanan madde sayısına bölünmektedir. Ölçeğin toplam puanları hesaplanırken de her alt grup toplam puana katkısı oranında ağırlıklandırılarak (tabloda belirtilen standart puanı ile

çarpılarak) bunların toplamı alınmaktadır. (Vickrey ve ark., 1995) (Tülek ve Durna, 2006).

2.2.6. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS)

Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği Revicki ve arkadaşları (1998) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenirliği ise Turan ve arkadaşları (2017) tarafından yapılmıştır. GSRS 15 sorudan oluşan, “rahatsızlık yok” dan başlayıp, “çok şiddetli rahatsızlık var” a kadar giden seçenekleri olan 5 aşamalı likert tipinde bir ölçektir. Ölçek kendi içinde Karın Ağrısı, Reflü, Diyare, Hazımsızlık ve Konstipasyon olmak üzere beş alt boyutta incelenmektedir. GSRS'de bireyin son bir haftada gastrointestinal sorunlar yönünden kendini nasıl hissettiği sorgulanmaktadır GSRS'den alınan puanların artışı semptomların şiddetinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

2.2.7. Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS-21)

DASS-21, Lovinond ve Lovibond (1995a) tarafından geliştirilmiştir (PF Lovibond ve Lovibond, 1995). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmasını Sarıçam (2018) yapmıştır. DASS-21 depresyon anksiyete ve stresi ölçen 3 bölümden oluşmakta ve her bölümde 7 madde bulunmaktadır. Puanlama yapılırken sonuç 2 ile çarpılmaktadır ve puan arttıkça depresyon anksiyete ve stresi düzeyinin artmaktadır (S Lovibond ve Lovibond)1995b.

2.2.8 Pitsburg Uyku Ölçeği (PSQI)

PSQI, 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş klinik uygulamalarda ve araştırmalarda kullanılmak için uygun bir ölçektir ve ölçek bireyin

son 1 ay içerisindeki uyku kalitesinin durumunu değerlendirmektedir (Buysse ve ark., 1991). PSQI'nin Türkçe'ye çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır. PSQI, toplam 24 soru içermektedir. Bireylerin kendilerinin cevapladığı 19 soru öz bildirim sorusudur. Diğer 5 soru bireylerin arkadaşları ve aileleri tarafından cevaplanmaktadır ve puanlamaya katılmaz (Buysse ve ark., 1991; Smith ve Wegener, 2003). Bu 19 soru öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu olmak üzere 7 alt bileşenin puanlandırılması ile değerlendirilmektedir. Ölçekteki her bir madde 0 (hiç sıkıntı olmaması)- 3 (ciddi sıkıntı) sayıları arasında bir puan almıştır. Yedi bileşene ait skorların toplamı ise toplam PSQI skorunu vermektedir. Toplam PSQI puanı 0-21 arasında değişmektedir. Toplam puanı 5'in altında olanların uyku kalitesi "iyi", 5 ve üzerinde olanların uyku kalitesi ise "kötü" olarak değerlendirilmektedir (Buysse ve ark., 1991).

2.2.9. Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS)

Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği Michielsen ve ark'ları tarafından 2003 yılında oluşturulmuştur (Michielsen ve ark., 2003). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği ise Saydam ve Selçuk tarafından 2019 yılında yapılmıştır (Saydam ve Selçuk, 2019). FAS tek boyutludur ve 5'i fiziksel 5'i bilişsel yorgunluğu değerlendiren 10 sorudan oluşmaktadır. Ölçek 5'li Likert tipinde olup 4. ve 10. sorular ters puanlandırılmaktadır (1=5, 2=4, 3=3, 4=2, 5=1) puanlanmalıdır. Ölçek toplam puanı en az 10 en fazla 50 olabilmektedir. Toplam puan arttıkça yorgunluk düzeyinin arttığı düşünülmektedir (Marcellis ve ark., 2011; Michielsen ve ark., 2003).

2.2.10 Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS)

Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS), merkezi sinir sisteminin fonksiyonel sistemlerini değerlendiren klinisyen tarafından uygulanan bir değerlendirme ölçeğidir. MS hastalarında, hastalığın ilerlemesini tanımlamak ve klinik

çalışmalarda terapötik müdahalelerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. 0,5'lik aralıklarla (EDSS 1'e ulaşıldığında) 0'dan (normal nörolojik durum) 10'a (MS nedeniyle ölüm) kadar sıralı derecelendirme sisteminden oluşmaktadır. Puan artışı ise hastalığın durumunun kötüye gittiğini ifade etmektedir. (Meyer-Moock ve ark., 2014).

2.3 Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı normallik testlerinin yanı sıra histogram, Q-Q grafiği ve kutu-çizgi (box-plot) grafikleri ile; çarpıklık ve basıklık; varyasyon katsayısı gibi dağılım ölçüleriyle değerlendirilebilir (Hayran ve Hayran, 2011). Normalliğin sağlanması için verilerin saçılma diyagramında değerlerin 45 derecelik doğruya yakın gözlenmesi ve kutu çizgi grafiğinde kutunun ortanca çizgisini ortalayarak konumlanması gerekir (Büyüköztürk, 2011). Çalışmada verilerin normal dağılıma uygunluk normallik testleri ve basıklık çarpıklık değerleri ile kontrol edilmiştir.

Verilerin analizinde normal dağılım varsayımının sağlandığı durumlarda niceliksel verilerin karşılaştırılması için ikiden fazla grup ortalaması için bağımsız örneklemde iki grup ortalaması karşılaştırılması için normal dağılım olan gruplarda bağımsız örneklem t testi; normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca süreklilik gösteren izlemler arasında farkın zamana karşı bir değerim gösterip göstermediği normal dağılım gösteren gruplarda tekrarlı ölçümlerde ANOVA; normal dağılım olmayan gruplarda ise Friedman testi kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca kategorik değerşkenler arasındaki ilişki ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sürekli değerşkenler arasındaki ilişki normal dağılan durumlarda Pearson korelasyon analizi ile, normal dağılım olmayan gruplarda Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Regresyon analizlerinde çoklu lineer regresyon analizi ve basit lineer regresyon analizi (Enter metodu) kullanılmıştır. İstatistiksel testlerde güven aralığı %95 kabul edilmiş ve anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında tedavi gören ve çalışma kriterlerine uyan 54 kadın RR MS (27 deney-27 kontrol) hastası dahil edilmiştir.

3.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Araştırmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının, medeni durumlarının, öğrenim durumlarının, çalışma durumları ve çalışmama nedenlerinin, mesleklerinin ve sosyal güvence durumlarının benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Deney grubunun yaş ortalaması $39,04\pm 11,79$ yıl iken kontrol grubunun $37,70\pm 9,89$ yıldır ($p>0,05$). Deney grubunda bekar bireylerin (%51,9) kontrol grubunda ise evli bireylerin sayısı (%59,3) daha fazladır. Her iki grupta da (deney grubu %48,1, kontrol grubu %33,3) lisans mezunu bireyler daha fazladır. Benzer şekilde hem deney grubunun (%55,6) ve hem de kontrol grubunun (%63,0) büyük çoğunluğunun herhangi bir işte çalışmadığı, deney grubunun %27,8'inin kontrol grubunun %37,5'inin çalışmama nedeninin de RRMS hastalığı olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.1. Bireyleri sosyo-demografik özelliklerine ilişkin bilgilerin dağılımı

Sosyo-demografik özellikler	Deney		Kontrol		p
	S	%	S	%	
Medeni Durum					
Evli	13	48,1	16	59,3	0,413 ^P
Bekar	14	51,9	11	40,7	
Öğrenim durumu					
İlkokul – ortaokul mezunu	4	14,8	10	37,0	0,200 ^{FE}
Lise mezunu	5	18,5	6	22,2	
Lisans mezunu	13	48,1	9	33,3	
Yüksek lisans mezunu	5	18,5	2	7,4	

Çizelge 3.1. Devam Bireyleri sosyo-demografik özelliklerine ilişkin bilgilerin dağılımı

Sosyo-demografik özellikler	Deney		Kontrol		p
	S	%	S	%	
Çalışma durumu					
Tam gün	9	33,3	10	37,0	0,299 ^{FE}
Yarım gün	3	11,1	-	-	
Çalışmıyor	15	55,6	17	63,0	
Çalışmama nedeni	S(18)	%	S(17)	%	
Çocuk bakımı	2	11,1	3	18,8	-
MS hastalığı	5	27,8	6	37,5	
Öğrenci olması	3	16,7	4	25,0	
Emekli olması	4	22,2	2	12,5	
Diğer (iş bulama, çalışmak isteme)	4	22,2	2	12,5	
Meslek durumu					
Öğrenci	3	11,1	4	14,8	-
Memur	8	29,6	3	11,1	
İşçi	-	-	4	14,8	
Emekli	4	14,8	2	7,4	
Serbest meslek	4	14,8	6	22,2	

^P Pearson ki kare, ^{FE} Fisher Exact Ki kare

Bireylerin sigara, alkol ve besin takviyesi kullanım durumları sorgulanmış ve sonuçlar çizelge 3.2’de verilmiştir. Her iki grup arasında sigara, alkol ve besin takviyesi kullanımı açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Deney grubunun %55,5’inin kontrol grubunun %44,4’ünün sigara kullanmadığı saptanmıştır. Her iki grupta da alkol kullanma oranlarının benzer olduğu (deney grubu %63, kontrol grubu %67) görülmüş fakat kontrol grubunun alkol tüketim sıklığının deney grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Besin takviyesi kullanımı değerlendirildiğinde deney grubunun çoğunluğunun (%63,0) besin takviyesi kullandığı, kontrol grubunun ise (%51,9) kullanmadığı tespit edilmiştir. Besin takviyesi kullanan deney (%82,4) ve kontrol (%84,6) grubundaki bireylerin en yüksek oranla D vitamini kullandıkları ve bunu B₁₂ vitamini kullananların izlediği belirlenmiştir.

Çizelge 3.2. Bireylerin sigara, alkol ve besin takviyesi kullanım durumları

Sigara, alkol ve besin takviyesi kullanım durumları	Deney		Kontrol		p
	S	%	S	%	
Sigara kullanım durumu					
Kullanmıyor	15	55,5	12	44,4	0,318 ^p
Kullanıyor	7	26,0	12	44,4	
Kullanılan süre (yıl)	15,±5,00		16,08±6,40		
Bırakmış	5	18,5	3	11,2	
Bırakılan süre (yıl)	5,00±5,51		5,67±8,08		
Günlük içilen sigara sayısı	S(7)	%	S(12)	%	
1-10	3	11,1	9	33,3	-
11-20	4	14,8	3	11,1	
Alkol kullanım durumu					
Kullanmıyor	10	37,0	9	33,3	-
Kullanıyor	17	63,0	18	66,7	
Alkol tüketim miktarı (kadeh) (X ± SD)	1,27±0,47		1,90±0,88		0,064 ^t
Alkol tüketim sıklığı (ay) (X ± SD)	2,27±0,65		2,90±0,57		0,030^t
Besin takviyesi kullanma durumu					
Kullanmıyor	10	37,0	14	51,9	0,273 ^p
Kullanıyor	17	63,0	13	48,1	
Besin takviyesinin türü^{ab}	S(17)	%	S(13)	%	
D vitamini	14	82,4	11	84,6	-
B ₁₂ vitamini	8	47,2	7	53,8	
B ₁ vitamini	3	17,6	1	7,7	-
B ₆ vitamini	3	17,6	1	7,7	-
B ₂ vitamini	3	17,6	-	-	-
B ₉ vitamini	3	17,6	-	-	-
C vitamini	3	17,6	1	7,7	
Demir	3	17,6	1	7,7	-
Kalsiyum	3	17,6	1	7,7	
Magnezyum	3	17,6	1	7,7	-
Omega 3	3	17,6	1	7,7	
Çinko	2	11,8	3	23,1	-
Propolis	1	5,9	-	-	-

^aBesin takviyesinde kullanılan ürünün içeriği alınarak değerler verilmiştir. ^b Birden çok yanıt verilmiştir.

^t Bağımsız örneklem t testi; ^p Pearson ki kare

3.2. Bireylerin Hastalık Durumları

Çalışmaya katılan bireylerin kronik hastalık durumları Çizelge 3.3'te verilmiştir. Deney grubundaki bireylerin %38,5'i, kontrol grubundaki bireylerin ise %61,5'inin MS'den başka herhangi bir hastalığı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmaya katılan bireylerde toplamda en fazla oranda depresyonu olanların yer aldığı deney grubunda en yüksek oranda (%41,2) hipotiroidi, kontrol grubunda ise en yüksek oranda (%63,6) depresyon hastası olanların yer aldığı bulunmuştur.

Çizelge 3.3. Bireylerin kronik hastalıklara ilişkin bilgilerin dağılımı

Kronik hastalıklara ilişkin bilgiler	Deney		Kontrol		p
Kronik hastalık durumu	S	%	S	%	
(komorbidite)					
Yok	10	38,5	16	61,5	0,173 ^P
Var	17	60,7	11	39,3	
Hastalığın türü^a	S(17)	%	S(11)	%	
Depresyon	6	35,3	7	63,6	-
Hipotiroidi	7	41,2	4	36,4	-
Bel fıtığı	3	17,6	1	9,1	-
Kardiyovasküler Hastalıklar	2	11,7	1	9,1	-
Migren	2	11,7	-	-	-
Hipertansiyon	1	5,9	1	9,1	-
Alerji	1	5,9	1	9,1	-
Diabetes Mellitus	1	5,9	-	-	-
Kullanılan ilaçlar^a					
Antitiroid	7	25,9	3	11,1	-
Antidepresan	6	22,2	7	25,9	-
Antihipertansif	2	7,4	2	7,4	-
Antikoagülan	1	3,7	1	3,7	-
Antiinflamatuvar	-	-	1	3,7	-
Antihistaminik	1	3,7	1	3,7	-
Antidiyabetik	1	3,7	-	-	-
Antianaljezik	1	3,7	-	-	-
Antiepileptik	1	3,7	-	-	-

^a Birden fazla cevap verilmiştir. ^P: Pearson ki kare

Çalışmaya katılan bireylerin MS hastalığına ilişkin bilgileri incelendiğinde, deney ve kontrol gruplarında tanı süresi ve son atağın üzerinden geçen süreler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Bireylerin MS hastalığına ilişkin bilgileri ve kullandıkları ilaçlar

	Deney		Kontrol		p ^M
	Medyan (IQR)		Medyan (IQR)		
Tanı Süresi (yıl)	6,0 (8,0)		7,0 (7,0)		0,335
Son atağın üzerinden geçen süre (yıl)	2,0 (3,0)		4,0 (4,0)		0,056
MS için kullanılan ilaçlar ^a	S	%	S	%	
Fingolimod	10	37.0	13	48.1	
interferon beta-1a	5	18.5	5	18.5	
İnterferon beta-1b	3	11.1	1	3.7	
Fampiridin	1	3.7	2	7.4	
Teriflunomid	1	3.7	2	7.4	
Baklofen	-	-	1	3.7	
Glatiramer asetat	2	7.4	2	7.4	
Metilprednizolon	1	3.7	2	7.4	
Dimetil fumarat	1	3.7	4	14.8	
Natalizumab	1	3.7	-	-	
Ocrelizumab	2	7.4	-	-	

^M: Mann Whitney U testi; ^a Çoklu ilaç kullanımı söz konusudur

3.3 Bireylerin Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skorları

Çalışmaya katılan bireylerin EDSS skorları Çizelge 3.5’te verilmiştir. Deney ve kontrol grubunun başlangıç EDSS skorları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Deney ve kontrol gruplarının çalışma süresince EDSS skorlarının değişimi değerlendirildiğinde; deney grubunda anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Çizelge 3.5. Bireylerin başlangıç, 3. ay ve 6. ay EDSS skorları

EDSS skor	Başlangıç Medyan (IQR)	3. ay Medyan (IQR)	6. ay Medyan (IQR)	p ^F
Deney	1,0 (2,0)	1,0 (2,0)	1,0 (2,0)	0,015
Kontrol	1,0 (2,0)	1,0 (1,5)	1,0 (1,5)	0,368
p ^M	0,623	0,836	0,601	

^F Tekrarlı ölçümlerde Friedman; ^M Mann Whitney U testi

3.4 Bireylerin Antropometrik Özellikleri

Çalışmaya katılan bireylerin antropometrik ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler Çizelge 3.6’da verilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi değerlendirildiğinde deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Bireylerin vücut ağırlığı ölçümlerinin zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farklılık gösteren ölçümleri tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise 6. aydaki vücut ağırlığı ortalamalarının başlangıç değerine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Deney grubunun vücut ağırlığında zaman içerisinde azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Deney grubu BKİ’lerine göre incelendiğinde ise çalışmanın sonunda BKİ değerlerinde azalma olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Bel ve kalça çevresi ölçümleri incelendiğinde, çalışma başlangıcındaki değerlerle çalışma sonundaki değerler arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farklılık gösteren ölçümleri tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise 3. ay ve 6.ay ölçüm değerlerinin başlangıç ölçüm değerinden daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Deney grubunun vücut yağ kütlesi değerlerinin zaman içerisinde azaldığı ($p<0,05$), kontrol grubunda ise herhangi bir fark olmadığı

saptanmıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde deney grubunun yağsız vücut kütlesi değerleri de zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermiştir ($p<0,05$)(Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Bireylerin başlangıç, 3.ay ve 6.ay antropometrik ölçümlerine ilişkin değerler

		Başlangıç¹	3. ay²	6. ay³	p^F			Post hoc
		(X ± SD)	(X ± SD)	(X ± SD)				
Vücut ağırlığı (kg)	Deney	63,64±9,85	62,94±8,93	61,55±8,36	0,663 ^g	0,044^z	0,026^{g*z}	1>3
	Kontrol	61,46±12,67	61,29±12,08	61,52±12,52				
	p^t	0,485	0,570	0,993				
BKİ (kg/m²)	Deney	23,83±3,94	23,59±3,66	23,06±3,35	0,939 ^g	0,053 ^z	0,027^{g*z}	-----
	Kontrol	23,42±4,82	23,35±4,64	23,45±4,82				
	p^t	0,728	0,838	0,733				
Bel çevresi (cm)	Deney	81,52±9,99	79,85±8,73	77,78±8,85	0,747 ^g	0,003^z	0,003 ^{g*z}	1>2,3
	Kontrol	80,70±10,54	80,37±11,06	80,70±11,36				
	p^t	0,772	0,849	0,296				
Kalça çevresi (cm)	Deney	100,85±8,72	99,63±7,75	98,07±6,89	0,684 ^g	0,043^z	0,005^{g*z}	1>2,3
	Kontrol	98,48±8,94	98,44±8,59	98,89±9,25				
	p^t	0,328	0,597	0,715				
Bel kalça oranı	Deney	0,81±0,04	0,80±0,04	0,81±0,05	0,235	0,024	0,243	1>2,3
	Kontrol	0,82±0,05	0,81±0,04	0,80±0,06				
	p^t	0,319	0,298	0,142				
Vücut yağı (%)	Deney	29,10±7,84	29,04±7,10	28,03±6,32	0,414 ^g	0,283 ^z	0,118 ^{g*z}	---
	Kontrol	26,64±8,13	27,26±8,08	27,14±8,95				
	p^t	0,264	0,391	0,674				
Vücut yağı (kg)	Deney	19,19±7,80	19,14±7,40	17,62±6,34	0,570 ^g	0,136 ^z	0,021^{g*z}	---
	Kontrol	17,25±8,26	17,50±7,92	17,66±8,46				
	p^t	0,379	0,436	0,986				
Yağsız vücut kütlesi (kg)	Deney	44,49±3,34	44,05±2,95	43,89±3,11	0,826 ^g	0,035^z	0,442 ^{g*z}	1>3
	Kontrol	44,05±4,85	43,80±4,75	43,86±4,61				
	p^t	0,702	0,813	0,984				

g=grup, z=zaman, g*z=grup*zaman etkileşimi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

^F Tekrarlı ölçümlerde ANOVA; ^t Bağımsız örneklem t testi

Çizelge 3.7’de çalışmaya katılan bireylerin BKİ sınıflamaları yer almaktadır. Bireylerin başlangıç BKİ değerleri benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak 3. ve 6. Ayda BKİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Deney grubunun başlangıçta %55,9’u normal BKİ ye sahipken 3. ayda bu değer %61,3, 6.ayda ise %69,0’a ulaşmıştır.

Çizelge 3.7. Bireylerin BKİ değerlerine göre sınıflaması

		BKİ (kg/m ²)								p ^{FE}
		Zayıf		Normal		Fazla kilolu		Obez		
		S	(%)	S	(%)	S	(%)	S	(%)	
Başlangıç	Deney	-	-	19	55,9	7	63,6	1	20,0	0,076
	Kontrol	4	100,0	15	44,1	4	36,4	4	80,0	
3. ay	Deney	-	-	19	61,3	7	53,8	1	25,0	0,047
	Kontrol	5	100,0	12	38,7	6	46,2	3	75,0	
6. ay	Deney	-	-	20	69,0	5	41,7	2	28,6	0,006
	Kontrol	6	100,0	9	31,0	7	58,3	5	71,4	

^{FE} Fisher Exact Ki kare

3.5 Bireylerin Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçek (MSQL-54) Puanları

Çizelge 3.8’de bireylerin MSQL-54 ölçeğinden aldıkları 2 ana grup (bileşik fiziksel ve mental sağlık), 13 alt grup ve 2 bağımsız madde (sağlıkta değişiklik ve cinsel işlevden memnuniyet) puanları bulunmaktadır.

Ölçekten alınan puanlar incelendiğinde, başlangıçta grupların MSQL-54 puanlarının benzer olduğu ve istatistiksel olarak fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Ancak bireylerin bilişsel fiziksel ve mental sağlık grubu puanlarının çalışma sonunda anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farklılık gösteren ölçümleri tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre alınan puanların aylara göre düzenli olarak arttığı 3. ve 6.ay puanlarının başlangıca göre, 6.ay puanlarının da 3.ay puanlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür($p<0,05$). Ölçeğin bir diğer ana grubu olan bileşik mental sağlık puanları değerlendirildiğinde benzer şekilde bu puanların da çalışma sonunda arttığı ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farkın ise 6. ay puanlarından kaynaklandığı, başlangıçta elde edilen puanların 3.aya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Zaman ve grup etkileşimi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak grup değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.8. Bireylerin Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçek (MSQL-54) puanları

		Başlangıç¹	3. ay²	6. ay³	p^F	Post hoc
		(X ± SD)	(X ± SD)	(X ± SD)		
Fiziksel sağlık	Deney	83,15±17,93	85,93±23,29	92,59±11,96	0,320 ^g 0,258 ^z 0,001^{g*z}	---
	Kontrol	82,59±27,22	82,22±24,90	79,07±28,35		
	p^t	0,930	0,575	0,029		
Rol Sınırlılığı	Deney	62,04±33,52	79,60±34,69	86,11±27,15	0,281 ^g 0,149 ^z 0,001^{g*z}	----
	Kontrol	75,93±38,28	57,44±43,19	66,67±39,83		
	p^t	0,162	0,042	0,042		
Ağrı	Deney	61,79±25,84	79,69±20,69	85,62±17,76	0,358 ^g 0,001^z 0,001^{g*z}	1<2,3; 2<3
	Kontrol	70,93±29,13	66,48±28,64	71,54±31,60		
	p^t	0,228	0,057	0,050		
Enerji/yorgunluk	Deney	50,67±20,0	60,44±22,03	68,30±18,99	0,014^g 0,077 ^z 0,001^{g*z}	----
	Kontrol	51,59±19,63	45,52±20,47	45,37±22,90		
	p^t	0,864	0,013	0,001		
Sosyal İşlev	Deney	73,46±16,02	87,35±15,57	91,36±13,17	0,134 ^g 0,001^z 0,001^{g*z}	1<2,3
	Kontrol	78,70±18,39	78,70±18,10	76,54±22,77		
	p^t	0,269	0,066	0,006		
Sağlık Algılanması	Deney	53,52±19,16	62,04±20,95	70,56±19,97	0,052 ^g 0,001^z 0,006^{g*z}	1<3
	Kontrol	52,41±19,48	43,33±21,35	54,81±26,76		
	p^t	0,833	0,021	0,018		
Sağlık Distres	Deney	62,78±27,08	81,85±18,46	85,74±14,32	0,060 ^g 0,001^z 0,001^{g*z}	1<2,3; 2<3
	Kontrol	63,52±27,06	64,44±30,77	66,11±29,13		
	p^t	0,920	0,016	0,003		
Cinsel Sağlık	Deney	67,46±34,98	66,79±36,70	75,24±37,58	0,769 ^g 0,554 ^z 0,108 ^{g*z}	---
	Kontrol	76,79±27,97	73,67±32,87	72,07±25,20		
	p^t	0,367	0,536	0,769		
Bileşik Fiziksel Sağlık	Deney	65,07±15,61	76,13±16,3	82,71±13,01	0,087 ^g 0,001^z 0,001^{g*z}	1<2,3; 2<3
	Kontrol	68,78±19,53	64,09±20,83	66,14±23,48		
	p^t	0,444	0,022	0,003		
ESB rol sınırlılığı	Deney	49,38±43,73	76,13±16,38	85,19±28,24	0,112 ^g 0,176 ^z 0,001^{g*z}	---
	Kontrol	67,90±38,65	64,09±20,83	50,62±43,73		
	p^t	0,105	0,014	0,001		
Emosyonel esenlik	Deney	63,70±19,53	69,48±19,09	74,41±17,37	0,019^g 0,002^z 0,250 ^{g*z}	1,2<3
	Kontrol	55,85±22,12	54,96±20,29	60,74±23,85		
	p^t	0,173	0,009	0,020		
Sağlık Distres	Deney	62,78±27,08	81,85±18,46/	85,74±14,32	0,060 ^g 0,001^z 0,001^{g*z}	1<2,3
	Kontrol	63,52±27,06	64,44±30,77	66,11±29,13		
	p^t	0,920	0,016	0,003		
Bilişsel işlev	Deney	26,11±15,59	27,96±23,01	35,37±24,10	0,003^g 0,437 ^z 0,001^{g*z}	---
	Kontrol	42,04±20,86	45,19±24,94	50,0±27,84		
	p^t	0,282	0,011	0,010		
Genel Yaşam Kalitesi	Deney	64,57±15,42	74,20±17,26	77,54±14,56	0,001^g 0,040^z 0,001^{g*z}	1<3
	Kontrol	61,74±17,49	57,22±16,21	59,39±19,44		
	p^t	0,530	0,001	0,001		
Bileşik Mental Sağlık	Deney	35,37±24,10	67,53±14,20	71,15±11,53	0,029^g 0,001^z 0,001^{g*z}	1,2<3
	Kontrol	58,80±16,88	53,60±16,08	57,21±17,37		
	p^t	0,549	0,001	0,001		

Çizelge 3.8 Devam Bireylerin Multiple Skleroz yaşam kalitesi ölçek (MSQL-54) puanları

		Başlangıç¹	3. ay²	6. ay³	p^F	Post hoc
		(X ± SD)	(X ± SD)	(X ± SD)		
Sağlıkta değişiklik	Deney	45,37±29,45	54,63±26,89	73,15±23,94	0,242 ^g	0,001 ^{g*} 1<3
	Kontrol	51,85±25,88	53,70±24,71	47,22±26,25	^z	
	p^t	0,394	0,896	0,001		
Cinsel işlevden memnuniyet	Deney	41,67±44,94	41,67±42,74	44,44±47,20	0,600 ^g	0,98 ^g 0,532 ^{g*} ----
	Kontrol	50,00±39,83	49,07±41,88	46,30±40,25	^z	
	p^t	0,474	0,523	0,877		

^F Tekrarlı ölçümlerde ANOVA, ^t Bağımsız örneklem t testi;

g=grup, z=zaman, g*z=grup*zaman etkileşimi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

3.6 Bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçek (GSRS) Puanları

Çalışmaya katılan deney ve kontrol grubunun başlangıç, 3.ay, 6.ay GSRS toplam puanları, 5 alt grubu olan diyare, hazımsızlık, konstipasyon, abdominal ağrı, reflü puanları Çizelge 3.9’da verilmiştir.

Deney ve kontrol grubunun başlangıç GSRS puanları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır. Diyare bulguları değerlendirildiğinde; deney ve kontrol grubunun 6.ay diyare bulgularının başlangıca ve 3.aya göre arttığı belirlenmiştir ($p<0,01$). Bulguların artışının kontrol grubunda deney grubuna göre daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). Deney grubunun hazımsızlık, konstipasyon, abdominal ağrı, reflü bulgularının başlangıca göre 3. ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($p<0,01$). Kontrol grubunun ise hazımsızlık, konstipasyon bulguları başlangıca göre 3. ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterirken abdominal ağrı bulgularında azalma olduğu, reflü bulgularında ise değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p<0,01$). Deney grubunun GSRS toplam puanları çalışma süresince düzenli olarak azalmıştır ($p<0,01$). Deney grubunda ise tam tersi bir durum söz konusudur ($p<0,01$).

Çizelge 3.9. Bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçek (GSRS) puanları

GSRS Alt grup		Başlangıç ¹ Medyan (IQR)	3. ay ² Medyan (IQR)	6. ay ³ Medyan (IQR)	p ^F	Post hoc
Diyare	Deney	3,0 (3,0)	2,0 (0,0)	7,0 (5,0)	0,001	3>1,2 ; 1>2
	Kontrol	3,0 (2,0)	2,0 (2,0)	12,0 (8,0)	0,001	3>1,2 ; 1>2
	p ^M	0,332	0,054	0,001		
Hazımsızlık	Deney	11,0 (8,0)	5,0 (3,0)	5,0 (1,0)	0,001	1>2,3
	Kontrol	9,0 (6,0)	9,0 (6,0)	10,0 (6,0)	0,022	1<2,3
	p ^M	0,141	0,001	0,001		
Konstipasyon	Deney	6,0 (10,0)	5,0 (3,0)	4,0 (1,0)	0,001	1>2,3
	Kontrol	5,0 (8,0)	8,0 (4,0)	8,0 (14,0)	0,010	1<3
	p ^M	0,277	0,002	0,001		
Abdominal Ağrı	Deney	6,0 (7,0)	3,0 (2,0)	2,0 (0,0)	0,001	1>2,3; 2>3
	Kontrol	5,0 (4,0)	4,0 (4,0)	2,0 (4,0)	0,001	1>2,3
	p ^M	0,815	0,106	0,007		
Reflü	Deney	4,0 (6,0)	2,0 (2,0)	2,0 (0,0)	0,001	1>2,3
	Kontrol	2,0 (3,0)	2,0 (4,0)	2,0 (3,0)	0,563	
	p ^M	0,069	0,057	0,002		
GSRS Toplam	Deney	39,0 (24,0)	21,0 (7,0)	18,0(3,0)	0,001	1>2,3; 2>3
	Kontrol	27,0 (21,0)	30,0 (21,0)	36,0 (22,0)	0,001	1<2,3
	p ^M	0,192	0,001	0,001		

^F Tekrarlı ölçümlerde Friedman; ^M Mann Whitney U testi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

3.7 Bireylerin Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçek (DASS-21) Puanları

Çizelge 3.10’de bireylerinDASS-21 ölçeğine ilişkin almış oldukları puanlar yer almaktadır.

Deney ve kontrol grubunun DASS-21’e göre depresyon, anksiyete, stres başlangıç puanları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin DASS-21 ölçeğinde yer alan depresyon alt ölçeği puanları değerlendirildiğinde; deney grubunun puanlarının çalışma süresince azaldığı bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Aynı ölçeğin anksiyete alt grubu incelendiğinde her iki grubun puanlarının 6.ayda azaldığı ($p<0,01$), deney grubunda farkın başlangıç puanlarından, kontrol grubunda ise farkın 3.ayda

alınan puanlardan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Bireylerin stres puanları zamana ve gruplara göre değişmektedir ($p<0,01$).

Çizelge 3.10. Bireylerin DASS-21 ölçeği depresyon, anksiyete ve stres alt gruplarına ilişkin puanları

DASS-21 Alt grup		Başlangıç	3. ay	6. ay	$p^{F1/F2}$	Post hoc
Depresyon Medyan (IQR)	Deney	4,0 (4,0)	2,0 (5,0)	2,0 (5,0)	0,015^{F1}	1>2,3
	Kontrol	5,0 (8,0)	4,0 (7,0)	3,0 (5,0)	0,307 ^{F1}	
	p^M	0,244	0,003	0,075		
Anksiyete Medyan (IQR)	Deney	3,0 (5,0)	2,0 (4,0)	1,0 (4,0)	0,001^{F1}	1>3 2>3
	Kontrol	3,0	4,0 (4,0)	3,0 (3,0)	0,008^{F1}	
	p^M	0,321	0,008	0,093		
Stres (X $\pm$ SD)	Deney	4,70 $\pm$ 4,10	5,0 $\pm$ 4,18	4,04 $\pm$ 3,74	$F2$	$F2$ $F2$ 0,023^g 0,058^z 0,002^{g*z}
	Kontrol	7,22 $\pm$ 5,14	8,85 $\pm$ 5,59	7,74 $\pm$ 5,29		
	p^t	0,684	0,006	0,004		

^{F1} Tekrarlı ölçümlerde Friedman; ^{F2} Tekrarlı ölçümlerde ANOVA; ^t Bağımsız örneklem t testi;

^M Mann Whitney U testi; ^g=grup, ^z=zaman, ^{g*z}=grup*zaman etkileşimi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

3.8 Bireylerin Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçek (PSQI) Puanları

Çalışmaya katılan bireylerin PSQI ölçeğinden aldığı puanlar Çizelge 3.11’de verilmiştir. Başlangıçta gruplar arasında herhangi bir fark yoktur. Deney grubunun PSQI toplam puanlarının 3. ayda [4,0 (3,0)] ve 6.ayda [3,0 (3,0)] başlangıca [6,0 (6,0)] göre daha düşük olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). Kontrol grubunda ise istatistiksel olarak değişim olmamıştır.

Çizelge 3.11. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçek puanları

Pittsburgh uyku kalitesi puanları	Başlangıç Medyan (IQR)	3. ay Medyan (IQR)	6. ay Medyan (IQR)	p^F	Post hoc
Deney grubu	6,0 (6,0)	4,0 (3,0)	3,0 (3,0)	0,001	1>2,3
Kontrol grubu	6,0 (6,0)	6,0 (6,0)	6,0 (7,0)	0,459	
p^M	0,971	0,023	0,005		

^F Tekrarlı ölçümlerde Friedman; ^M Mann Whitney U testi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

Çizelge 3.12’de bireylerin PSQI ölçeğine göre uyku kalitesi dağılımları bulunmaktadır. Başlangıçta deney grubunun %37,0’sinin 3. ayda %66,7’sinin 6. ayın sonunda ise %81,5’inin uyku kalitelerinin iyi olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Kontrol grubunun uyku kalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik olmadığı görülmüştür ($p>0,05$)

Çizelge 3.12. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğine göre uyku kaliteleri

Uyku kalitesi		Deney		Kontrol		p ^P
		S	%	S	%	
Başlangıç	İyi	10	37,0	12	44,4	0,580
	Kötü	17	63,0	15	55,6	
3. ay	İyi	18	66,7	10	37,0	0,029
	Kötü	9	33,3	17	63,0	
6. ay	İyi	22	81,5	13	48,1	0,010
	Kötü	5	18,5	14	51,9	
p ^Q		0,001		0,607		

^P Pearson ki kare; ^Q Cochran’s Q test istatistiği

3.9 Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme Ölçek (FAS) Puanları

Çalışmaya katılan bireylerin FAS puanları Çizelge 3.13’te verilmiştir. Başlangıçta gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı belirlenmiştir. Deney grubunun çalışma sonunda FAS puanlarında anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,01$).

Çizelge 3.13. Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme Ölçek puanları

		Başlangıç (X ± SD)	3. ay (X ± SD)	6. ay (X ± SD)	p ^F	Post hoc
Yorgunluk değerlendirme toplam puan	Deney	24,04±7,54	20,00±7,55	17,56±5,53	0,002 ^g 0,012 ^z 0,001 ^{g*z}	1>3
	Kontrol	25,78±8,93	27,67±7,88	27,52±9,27		
	p ^t	0,442	0,001	0,001		

^F Tekrarlı ölçümlerde ANOVA; ^t Bağımsız örneklem t testi

g=grup, z=zaman, g*z=grup*zaman etkileşimi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay;

Çizelge 3.14'te bireylerin yorgunluk değerlendirme ölçeğine göre yorgunluk sınıflamasının dağılımları görülmektedir. Deney ve kontrol grubunun başlangıçtaki yorgunluk düzeyleri benzer olup, 3.ay ve 6.ay sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu belirlenmiştir. Deney grubunun zaman içerisinde yorgunluk düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,01$). Deney grubundaki bireylerin %40,7'sinin başlangıçta, %59,3'ünün 3.ayda %81,5'inin 6.ayda yorgunluk hissetmediği saptanmıştır. Bunun aksine kontrol grubunun başlangıçta %44,4'ünün, 3. ve 6.ayda % 25,9'nun yorgun olmadığı belirlenmiştir.

Çizelge 3.14. Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme Ölçeğine göre yorgunluk sınıflaması

		Deney		Kontrol		p ^{FE}
		S	%	S	%	
Başlangıç	Yorgunluk yok	11	40,7	12	44,4	0,247
	Yorgun	14	51,9	9	33,3	
	Çok yorgun	2	7,4	6	22,2	
3. ay	Yorgunluk yok	16	59,3	7	25,9	0,032
	Yorgun	9	33,3	13	48,1	
	Çok yorgun	2	7,4	7	25,9	
6. ay	Yorgunluk yok	22	81,5	7	25,9	0,001
	Yorgun	4	14,8	15	55,6	
	Çok yorgun	1	3,7	5	18,5	

^{FE} Fisher Exact ki kare

3.10 Bireylerin Beslenme Durumları

Bireylerin günlük enerji ve makro besin öğelerini alım düzeyleri Çizelge 3.15'te verilmiştir. Başlangıç verilerine bakıldığında deney grubunun günlük karbonhidrat alım miktarlarının ve günlük enerjinin karbonhidratlardan gelen yüzdesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Deney grubunun protein alım miktarlarının, günlük enerjinin proteinlerden gelen yüzdesinin ve kolesterol alım miktarlarının ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Deney grubunun günlük enerji alımının ve karbonhidrat alım miktarının glutensiz diyet tedavisi sonucunda azaldığı, aradaki farkın başlangıç ve 6 ay değerlerinden kaynaklandığı saptanmıştır ($p<0,05$). Benzer şekilde deney grubunun başlangıca göre

günlük kolesterol alım miktarları azalırken, kontrol grubunun artmıştır ($p<0,01$). Çalışma süresince her iki grubun da yağ ve posa alım miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.15. Bireylerin diyetle günlük enerji ve makro besin öğelerini alımları

Enerji ve makro besin öğeleri		Başlangıç	3. ay	6. ay	$p^{F1/F2}$	Post hoc
Enerji (kkal) [Medyan (IQR)]	Deney	1304,95 (386,42)	1082,25 (487,12)	1175,43 (437,65)	0,045	3<1
	Kontrol	1553,70 (810,63)	1396,39 (730,01)	1541,76 (803,00)	0,203	----
	p^M	0,187	0,264	0,020		
Karbonhidrat (g) [Medyan (IQR)]	Deney	126,93(72,94)	100,89 (57,58)	95,24 (46,86)	0,045	3<1
	Kontrol	166,89 (102,90)	130,71 (111,64)	180,69 (108,09)	0,236	----
	p^M	0,018	0,032	0,001		
Karbonhidrat (%E) [Medyan (IQR)]	Deney	38,0 (17,0)	39,0 (9,0)	38,0 (12,0)	0,215	----
	Kontrol	47,0 (8,0)	44,0 (15,0)	46,0 (11,0)	0,685	----
	p^M	0,012	0,008	0,001		
Protein (g) [Medyan (IQR)]	Deney	59,77(27,83)	49,67 (24,08)	58,82 (35,21)	0,618	----
	Kontrol	50,50 (27,39)	55,92 (32,23)	55,11 (34,37)	0,495	----
	p^M	0,029	0,684	0,796		
Bitkisel protein (g) [Medyan (IQR)]	Deney	19,89 (11,72)	17,72 (12,96)	13,00 (11,07)	0,084	----
	Kontrol	19,97 (13,54)	17,84 (11,44)	20,18 (13,33)	0,355	----
	p^M	0,436	0,496	0,001		
Hayvansal protein (g) [Medyan (IQR)]	Deney	43,04 (31,02)	36,35 (22,53)	41,50(29,52)	0,895	----
	Kontrol	29,64 (22,66)	39,54 (31,29)	32,54 (22,65)	0,169	----
	p^M	0,006	0,575	0,358		
Protein (%E) [Medyan (IQR)]	Deney	17,0 (8,0)	18,0 (4,0)	19,0 (8,0)	0,879	----
	Kontrol	14,0 (4,0)	16,0 (5,0)	15,0 (5,0)	0,094	----
	p^M	0,001	0,171	0,067		
Yağ (g) [Medyan (IQR)]	Deney	63,22 (25,92)	55,16 (30,26)	58,10 (31,65)	0,528	---
	Kontrol	67,77 (41,05)	56,84 (36,43)	68,17 (41,20)	0,744	----
	p^M	0,523	0,979	0,368		
Yağ (%E) (X $\pm$ SD)	Deney	41,67 $\pm$ 8,49	43,67 $\pm$ 7,60	44,78 $\pm$ 7,16	0,625 ^g 0,574 ^z 0,553 ^{g*z}	----
	Kontrol	39,70 $\pm$ 7,54	38,78 $\pm$ 7,67	38,30 $\pm$ 7,46		----
	p^t	0,523	0,802	0,368		
Doymuş yağ asidi (g) (X $\pm$ SD)	Deney	20,84 $\pm$ 7,33	19,53 $\pm$ 7,24	19,59 $\pm$ 6,81	0,092 ^g 0,269 ^z 0,591 ^{g*z}	---
	Kontrol	23,91 $\pm$ 9,69	21,11 $\pm$ 9,32	23,81 $\pm$ 9,22		---
	p^t	0,195	0,48	0,061		

Çizelge 3.15. Devam Bireylerin diyetle günlük enerji ve makro besin öğelerini alımları

Enerji ve makro besin öğeleri		Başlangıç	3. ay	6. ay	$p^{F1/F2}$		Post hoc
Tekli doymamış yağ asidi (g) [Medyan (IQR)]	Deney	23,07 (12,37)	23,79 (18,49)	24,88 (14,35)	0,772		----
	Kontrol	24,62 (15,07)	21,70 (17,93)	26,03 (16,17)	0,553		----
	p^M	0,596	0,346	0,310			
Çoklu doymamış yağ asidi (g) [Medyan (IQR)]	Deney	9,54 (11,09)	10,25 (6,30)	9,62 (7,36)	0,964		----
	Kontrol	13,51 (13,34)	10,01 (7,98)	10,19 (16,33)	0,163		----
	p^M	0,281	0,972	0,931			
Omega-6 yağ asidi (g) [Medyan (IQR)]	Deney	7,94 (10,63)	8,73 (5,46)	8,62 (5,27)	0,964		----
	Kontrol	9,69 (11,86)	8,10 (7,11)	9,21 (15,01)	0,166		----
	p^M	0,276	0,842	0,878			
Araşidonik asit (g) [Medyan (IQR)]	Deney	0,29 (0,31)	0,19 (0,20)	0,14 (0,18)	0,396		----
	Kontrol	0,31 (0,33)	0,22 (0,38)	00,16 (0,37)	0,269		----
	p^M	0,119	0,769	0,544			
Omega-3 yağ asidi (g) [Medyan (IQR)]	Deney	1,55 (0,77)	1,33 (1,31)	1,44 (1,13)	0,772		----
	Kontrol	1,60 (1,18)	1,37 (1,04)	1,24 (0,94)	0,236		----
	p^M	0,892	0,634	0,483			
Alfa linolenik asit (g) [Medyan (IQR)]	Deney	1,14 (0,56)	1,24 (0,90)	1,15 (0,75)	0,396		----
	Kontrol	1,26 (0,85)	1,0 (0,73)	1,12 (0,72)	0,618		----
	p^M	0,863	0,316	0,436			
Kolesterol (mg) (X ± SD)	Deney	310,74±131,99	289,24±146,65	303,21±147,03	0,039^g	0,259 ^z	0,256 ^{g*z} ---
	Kontrol	213,86±115,63	229,81±147,49	296,66±195,66			
	p^t	0,006	0,144	0,890			
Posa (g) (X ± SD)	Deney	17,50±7,29	17,70±7,39	15,49±6,27	0,867 ^g	0,459 ^z	0,488 ^{g*z} ---
	Kontrol	17,16±7,34	16,20±6,87	16,56±8,20			
	p^t	0,865	0,442	0,594			
Çözünür posa (g) (X ± SD)	Deney	5,64±2,77	5,51±2,58	4,81±2,24	0,370 ^g	0,635 ^z	0,225 ^{g*z} ---
	Kontrol	4,92±2,54	4,5±1,86	5,07±2,75			
	p^t	0,322	0,126	0,703			
Çözünmez posa (g) (X ± SD)	Deney	11,19±3,36	11,31±4,43	10,02±3,89	0,317 ^g	0,532 ^z	0,271 ^{g*z} ---
	Kontrol	10,34±5,15	9,22±3,70	10,06±5,25			
	p^t	0,515	0,065	0,979			

^{F1} Tekrarlı ölçümlerde Friedman; ^{F2} Tekrarlı ölçümlerde ANOVA; ^t Bağımsız örneklem t testi; ^M Mann Whitney U testi
g=grup, z=zaman, g*z=grup*zaman etkileşimi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

Çizelge 3.16’da bireylerin çalışma boyunca günlük diyetle vitamin alım düzeyleri verilmiştir. Deney grubunun başlangıçta K vitamini, B₂ vitamini, Pantotenik asit ve Biotini kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tükettiği belirlenmiştir. Glutensiz diyet tedavisinin uygulanması ile birlikte bu vitaminlere C vitamini eklenmiştir (p<0,05). Deney grubunun 3. aydaki C vitamini alım miktarı 126,74±76,82 mg iken, kontrol grubunun 88,31±53,06 mg’dır. Deney grubunun 6.aydaki A vitamini alım miktarlarının başlangıç ve 3.ay miktarlarına göre daha düşük olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Çizelge 3.16. Bireylerin diyetle günlük vitamin alımları

Vitaminler		Başlangıç	3. ay	6. ay	p ^{F12}	Post hoc
A vitamini (µg) [Medyan (IQR)]	Deney	685,37 (445,30)	1342,85 (997,13)	1036,40 (698,04)	0,001	3<1,2
	Kontrol	641,89 (462,98)	562,98 (438,99)	793,60 (556,81)	0,104	----
	p ^M	0,598	0,015	0,756		
D vitamini (µg) [Medyan (IQR)]	Deney	1,89 (0,86)	1,63 (0,37)	1,83 (1,24)	0,834	----
	Kontrol	1,53 (1,42)	1,20 (1,72)	1,50 (2,05)	0,195	----
	p ^M	0,055	0,656	0,161		
E vitamini (mg) [Medyan (IQR)]	Deney	11,17 (7,32)	12,36 (6,01)	13,11 (7,78)	0,641	---
	Kontrol	10,33 (10,33)	8,11 (7,21)	10,64 (18,45)	0,121	----
	p ^M	0,742	0,431	0,450		
K vitamini (mg) (X ± SD)	Deney	295,22±129,10	466,80±271,72	346,87±191,14	0,001^s 0,002^z 0,219^{g*z} 2>1,3	
	Kontrol	222,95±106,44	284,51±134,61	249,54±165,98		
	p ^t	0,025	0,003	0,051		
B₁ Vitamini (mg) [Medyan (IQR)]	Deney	0,64 (0,27)	0,71 (0,31)	0,59 (0,32)	0,203	---
	Kontrol	0,61 (0,30)	0,63 (0,35)	0,75 (0,48)	0,163	----
	p ^M	0,377	0,611	0,204		
B₂ Vitamini (mg) (X ± SD)	Deney	1,30±0,71	1,28±0,36	1,28±0,33	0,025^g 0,212^z 0,155^{g*z}	----
	Kontrol	0,98±0,33	1,03±0,36	1,27±0,54		
	p ^t	0,043	0,016	0,915		
Niasin (mg) [Medyan (IQR)]	Deney	9,52 (7,77)	8,02 (5,06)	8,47 (6,67)	0,772	---
	Kontrol	7,52 (4,03)	10,74 (10,34)	9,27 (6,37)	0,495	----
	p ^M	0,056	0,258	0,715		

Çizelge 3.16. Devam Bireylerin diyetle günlük vitamin alımları

Vitaminler		Başlangıç	3. ay	6. ay	p ^{F12}	Post hoc
Pantotenik asit (mg) (X ± SD)	Deney	4,13±1,85	3,87±1,30	4,44±1,82	0,078 ^g 0,002^z 0,186 ^{g*z}	2<1,3
	Kontrol	3,12±1,05	3,24±1,19	4,45±2,18		
	p^t	0,017	0,068	0,991		
B₆ vitamini (mg) (X ± SD)	Deney	1,14±0,34	1,18±0,42	1,21±0,57	0,039^g 0,744 ^z 0,952 ^{g*z}	---
	Kontrol	0,98±0,32	1,03±0,50	1,02±0,40		
	p^t	0,069	0,249	0,153		
Biotin (mg) (X ± SD)	Deney	39,92±21,48	35,65±10,97	39,67±13,46	0,003^g 0,032^z 0,165 ^{g*z}	2<3
	Kontrol	26,49±9,64	26,08±10,25	36,20±19,76		
	p^t	0,005	0,002	0,454		
Folik asit (µg) (X ± SD)	Deney	245,44±84,36	262,82±72,66	257,65±94,0	0,093 ^g 0,609 ^z 0,594 ^{g*z}	----
	Kontrol	222,61±88,77	217,08±68,10	238,16±105,59		
	p^t	0,337	0,021	0,477		
B₁₂ vitamini (µg) (X ± SD)	Deney	5,42±11,16	3,77±5,42	3,28±2,16	0,370 ^g 0,861 ^z 0,183 ^{g*z}	----
	Kontrol	2,39±1,56	2,90±1,80	4,30±7,46		
	p^t	0,163	0,435	0,564		
C vitamini (mg) (X ± SD)	Deney	98,70±72,73	126,74±76,82	118,05±65,67	0,001^g 0,118 ^z 0,822 ^{g*z}	----
	Kontrol	65,92±46,69	88,31±53,06	70,44±50,55		
	p^t	0,058	0,037	0,545		

^{F1} Tekrarlı ölçümlerde Friedman; ^{F2} Tekrarlı ölçümlerde ANOVA; ^t Bağımsız örneklem t testi; ^M Mann Whitney U testi
g=grup, z=zaman, g*z=grup*zaman etkileşimi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

Çalışmaya katılan bireylerin günlük diyetle mineral alım düzeyleri Çizelge 3.17’de verilmiştir. Deney ve kontrol grubunun başlangıç verileri incelendiğinde günlük fosfor alım düzeyleri haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Deney grubunun kalsiyum ve potasyum alımlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.17. Bireylerin diyetle günlük mineral alımları

Mineraller		Başlangıç (X ± SD)	3. ay (X ± SD)	6. ay (X ± SD)	p^F			Pos t hoc
Sodyum (mg)	Deney	2307,62±998,33	2138,66±1097,3	1837,144±802,0	0,018 g	0,311 z	0,097 ^{g*} z	
	Kontrol	2684,74±1068,9	2363,15±1024,0	2763,34±1243,4				
	p^t	0,186	0,441	0,002				
Kalsiyum (mg)	Deney	643,12±72,28	751,33±251,45	723,07±175,81	0,024 g	0,058 z	0,086 ^{g*} z	---
	Kontrol	569,12±216,19	541,49±238,63	684,35±279,35				
	p^t	0,274	0,003	0,545				
Magnezyum (mg)	Deney	241,23±95,49	258,20±147,22	220,53±71,86	0,628 g	0,650 z	0,162 ^{g*} z	----
	Kontrol	211,64±73,03	225,61±111,32	252,95±119,42				
	p^t	0,207	0,363	0,232				
Fosfor (mg)	Deney	1080,15±333,7	1036,04±362,46	979,13±282,06	0,222 g	0,746 z	0,042^{g*} z	----
	Kontrol	890,41±310,93	914,08±304,44	1048,86±364,29				
	p^t	0,035	0,186	0,435				
Potasyum (mg)	Deney	2184,0±830,41	2437,55±817,37	2308,48±751,09	0,046 g	0,094 z	0,549 ^{g*} z	----
	Kontrol	1803,02±583,02	2057,46±769,62	2180,28±867,22				
	p^t	0,056	0,084	0,232				
Demir (mg)	Deney	10,21±3,57	10,20±4,65	9,38±3,60	0,525 g	0,803 z	0,302 ^{g*} z	----
	Kontrol	8,76±2,95	9,67±3,88	10,01±4,24				
	p^t	0,109	0,648	0,557				
Çinko (mg)	Deney	8,83±3,30	7,98±3,81	8,18±3,11	0,727 g	0,895 z	0,312 ^{g*} z	----
	Kontrol	7,60±3,06	8,19±3,57	8,52±3,52				
	p^t	0,161	0,837	0,713				
Bakır (mg)	Deney	1,46±0,65	1,44±0,88	1,27±0,47	0,946 g	0,969 z	0,213 ^{g*} z	----
	Kontrol	1,36±0,49	1,32±0,69	1,52±1,00				
	p^t	0,517	0,573	0,238				

F Tekrarlı ölçümlerde ANOVA; t Bağımsız örneklem t testi;
g=grup, z=zaman, g*z=grup*zaman etkileşimi; Post hoc 1=Başlangıç, 2=3.ay, 3= 6.ay

Çizelge 3.18’de bireylerin enerji ve makro besin öğelerini karşılama düzeyleri verilmiştir. Başlangıç ve 6. ay verileri değerlendirildiğinde hem kontrol grubunun hem de deney grubunun çoğunluğunun enerji ve makro besin ögesi gereksinimlerini karşıladığı görülmüştür ($p>0,05$).

Çizelge 3.18. Bireylerin diyetle günlük alınan enerji ve makro besin öğelerini karşılama düzeyleri

	Deney Grubu					Kontrol Grubu				
	Başlangıç		6. ay		P	Başlangıç		6. ay		p
Enerji (kkal)	S	%	S	%		S	%	S	%	
Yetersiz	2	7,4	5	18,5	0,375	3	11,1	5	18,5	0,625
Yeterli	25	92,6	22	81,5		24	88,9	22	81,5	
Karbonhidrat (g)										
Yetersiz	2	7,4	5	18,5	0,453	1	3,7	2	7,4	1,000
Yeterli	25	92,6	22	81,5		26	96,3	25	92,6	
Protein (g)										
Yetersiz	1	3,7	2	7,4	1,000	2	7,4	-	-	-----
Yeterli	26	96,3	25	93,6		25	92,6	27	100,0	
Yağ (g)										
Yetersiz	1	3,7	2	7,4	1,000	2	7,4	4	14,8	0,500
Yeterli	26	96,3	25	93,6		25	92,6	23	85,2	
Omega-3 yağ asidi (g)										
Yetersiz	-	-	1	3,7	-----	1	3,7	-	-	----
Yeterli	27	100,0	26	96,3		26	96,3	27	100,0	
Omega-6 yağ asidi (g)										
Yetersiz	5	18,5	3	11,1	0,727	5	18,5	7	25,9	0,063
Yeterli	22	81,5	24	88,9		22	81,5	20	74,1	
Posa (g)										
Yetersiz	5	18,5	10	37,0	0,267	8	29,6	9	33,3	1,000
Yeterli	22	81,5	17	63,0		19	70,4	18	66,7	

Mc nemar testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin vitamin alım miktarlarının önerilen miktarları karşılama düzeyleri Çizelge 3.19’da verilmiştir. Başlangıç ve 6. Ay verileri değerlendirildiğinde hem kontrol hem de deney grubunda bazı vitamin alım düzeylerinin günlük önerilen miktarların altında olduğu görülmüştür. Deney grubunun 6. ay verileri değerlendirildiğinde %51,9’unun B₁ vitamini, %37,0’sinin B₁₂ vitamini, %14,8’inin E vitamini, %7,4’ünün niasin alımlarının yetersiz olduğu belirlenmiştir. Deney grubunun %63,0’ünün başlangıçta, %92,6’sının ise 6.ayda C vitamini alım miktarlarının yeterli düzeyde olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 3. 19. Bireylerin diyetle günlük alınan vitaminleri karşılama düzeyleri

Vitaminler	Deney Grubu					P	Kontrol Grubu					p
	Başlangıç		6. ay		Başlangıç		6. ay					
A vitamini (µg)	S	%	S	%		S	%	S	%			
Yetersiz	2	7,4	-	-	----	4	14,8	4	14,8	---		
Yeterli	25	92,6	27	100,0		23	85,2	23	85,2			
E vitamini (mg)												
Yetersiz	6	22,2	4	14,8	0,754	6	22,2	7	25,9	1,000		
Yeterli	21	77,8	23	85,2		21	77,8	20	74,1			
B₁ vitamini (mg)												
Yetersiz	10	37,0	14	51,9	0,454	13	48,1	12	44,4	1,000		
Yeterli	17	63,0	13	48,1		14	51,9	15	55,6			
B₂ vitamini(mg)												
Yetersiz	3	11,1	1	3,7	0,625	5	18,5	2	7,4	0,375		
Yeterli	24	88,9	26	96,3		22	81,5	25	93,6			
Niasin (mg)												
Yetersiz	1	3,7	2	7,4	1,000	-	-	1	3,7	----		
Yeterli	26	96,3	25	92,6		27	100,0	26	96,3			
B₆ vitamini (mg)												
Yetersiz	6	22,2	9	33,3	1,000	6	22,2	11	40,7	0.754		
Yeterli	21	77,8	18	66,7		21	77,8	16	59,3			
Folik asit (µg)												
Yetersiz	2	7,4	-	-	----	2	7,4	3	11,1	1,000		
Yeterli	25	92,6	27	100		25	92,6	24	88,9			
B₁₂ vitamini(µg)												
Yetersiz	8	29,6	10	37,0	0,774	11	40,7	12	44,4	1,000		
Yeterli	19	70,4	17	63,0		16	59,3	15	55,6			
C vitamini (mg)												
Yetersiz	10	37,0	2	7,4	0,021	11	40,7	13	48,1	0,774		
Yeterli	17	63,0	25	92,6		16	59,3	14	51,9			

Mc Nemar testi kullanılmıştır

Çizelge 3.20’de bireylerin günlük mineral alım düzeylerinin önerilen miktarları karşılama düzeyleri verilmiştir. Başlangıç ve 6. ay verileri değerlendirildiğinde hem kontrol grubunun hem de deney grubunun çoğunluğunun diyetle yeterli düzeyde mineral aldıkları görülmüştür. Deney grubunun %63,0’ü çalışma başında yeterli düzeyde kalsiyum alırken 6.ayda bu oran %92,6’ya ulaşmıştır(p<0,05)

Çizelge 3. 20. Bireylerin günlük diyetle alınan mineralleri karşılama düzeyleri

	Deney Grubu				p	Kontrol Grubu				p
	Başlangıç		6. ay			Başlangıç		6. ay		
Potasyum (mg)	S	%	S	%		S	%	S	%	
Yetersiz	-	-	-	-	---	-	-	-	-	---
Yeterli	27	100,0	27	100,0		27	100,0	27	100,0	
Kalsiyum (mg)										
Yetersiz	10	37,0	2	7,4	0,021	10	37,0	7	25,9	0,453
Yeterli	17	63,0	25	92,6		17	63,0	20	74,1	
Magnezyum (mg)										
Yetersiz	9	33,3	6	22,2	0,508	8	29,6	9	33,3	-
Yeterli	18	66,7	21	77,8		19	70,4	18	66,7	
Demir (mg)										
Yetersiz	3	11,1	6	22,2	0,458	2	7,4	2	7,4	-
Yeterli	24	88,9	21	77,8		25	92,6	25	92,6	
Çinko (mg)										
Yetersiz	3	11,1	4	14,8	-	5	18,5	3	11,1	0,652
Yeterli	24	88,9	23	85,2		22	81,5	24	88,9	
Bakır (mg)										
Yetersiz	3	11,1	5	18,5	0,687	2	7,4	4	14,8	0,500
Yeterli	24	88,9	22	81,5		25	92,6	23	85,2	

Mc Nemar testi kullanılmıştır

3.11 Bireylerin Serum Lipopolisakkarit (LPS) Düzeyleri

Çalışmaya katılan bireylerin serum LPS düzeyleri Çizelge 3.21’de verilmiştir. Deney ve kontrol grubunun başlangıç LPS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Deney grubunun başlangıçtaki serum LPS düzeylerinin, 6. Ay sonunda azaldığı bununla istatistiksel açıdan önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.21. Bireylerin başlangıç ve 6.ay serum LPS düzeyleri

		Başlangıç	6. ay	p^w
		[Medyan (IQR)]	[Medyan (IQR)]	
LPS EU/L	Deney	714,02 (926,90)	452,36 (455,82)	0,020
	Kontrol	625,45 (847,44)	598,97 (831,00)	0,452
	p^M	0,365	0,598	

^w Wilcoxon işaret testi; ^M Mann Whitney U testi

Çizelge 3.22’de bireylerin LPS düzeyleri ile ölçeklerden aldıkları puanların karşılaştırılması yer almaktadır. Deney ve kontrol grubundaki bireylerin başlangıç ve 6.ay serum LPS düzeyleri ile başlangıç ve 6.aydaki EDSS puanı, MSQL-54, GSRS, DASS-21, PSQI, FAS ölçek puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Deney grubunun başlangıç LPS düzeyi ile EDSS puanları arasında pozitif yönlü bir korelasyon belirlenirken, kontrol grubunda negatif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,01$).

Çizelge 3.22. Bireylerin serum LPS düzeyleri ile EDSS puanı, MSQL-54, GSRS, DASS-21, PSQI, FAS ölçek puanları arasındaki ilişki

	Deney				Kontrol			
	Başlangıç LPS düzeyi		6. ay LPS düzeyi		Başlangıç LPS düzeyi		6. ay LPS düzeyi	
	r	p	r	p	r	p	r	p
EDSS	0,484**	0,011	0,239	0,231	-0,401**	0,038	-0,295	0,136
MSQL-54	0,050	0,803	-0,032	0,873	-0,225	0,258	0,140	0,486
GSRS	-0,060	0,765	0,150	0,454	0,057	0,777	0,092	0,648
Depresyon	-0,032	0,876	0,096	0,632	-0,116	0,564	-0,165	0,412
Anksiyete	-0,194	0,333	0,217	0,276	-0,247	0,215	-0,193	0,334
Stres	0,273	0,169	0,019	0,923	-0,044	0,828	-0,178	0,374
PSQI	-0,055	0,787	-0,033	0,869	0,283	0,152	0,076	0,705
Yorgunluk	0,034	0,866	0,019	0,923	-0,078	0,699	0,085	0,672

* $p<0,05$; ** $p<0,001$ Spearman korelasyon testi.

Bireylerin LPS düzeyleri ile antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki Çizelge 3.23’de verilmiştir. Deney grubunun başlangıç serum LPS düzeyleri ile bel ve kalça çevresi arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Fakat Deney grubunun 6. ay verileri değerlendirildiğinde serum LPS düzeyleri ile bel ve kalça çevresi arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.23. Serum LPS düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki

	Başlangıç LPS düzeyi		6. ay LPS düzeyi	
	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
	r	r	r	r
Vücut ağırlığı (kg)	-0,315	-0,118	-0,177	-0,165
BKİ (kg/m ²)	-0,326	-0,119	-0,197	-0,167
Bel çevresi (cm)	-0,455*	-0,239	0,336	-0,216
Kalça çevresi (cm)	-0,382*	-0,117	0,202	-0,093
Bel kalça oranı	-0,427*	-0,347	-0,375	-0,329
Vücut yağı (kg)	-0,380	-0,162	-0,252	-0,196
Yağsız vücut kütlesi (kg)	-0,057	-0,034	-0,050	-0,089
Vücut ağırlığı değişimi	-	-	0,831	0,308

* $p<0,05$; ** $p<0,001$ Spearman korelasyon testi.

Çizelge 3.24’de çalışmaya katılan bireylerin serum LPS düzeyleri ile enerji ve makro besin öğelerinin alım düzeyleri arasındaki ilişki verilmiştir. Deney grubunun başlangıç serum LPS düzeyleri ile omega 3 alımları arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Fakat deney grubunun 6. ay verileri değerlendirildiğinde serum LPS düzeyleri ile omega 3 alımı arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). 6. ay verileri değerlendirildiğinde; kontrol grubunun serum LPS düzeyi ile enerji ve karbonhidrat alımları, deney grubunun serum LPS düzeyi ile çözünür posa alımları arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$).

Çizelge 3.24 Bireylerin serum LPS düzeyleri ile günlük enerji ve makro besin öğeleri alımları arasındaki ilişki

	Başlangıç LPS düzeyi		6. ay LPS düzeyi	
	Deney r	Kontrol r	Deney r	Kontrol r
Enerji (kkal)	0,365	0,003	-0,126	0,387*
Protein (g)	0,167	0,106	-0,085	0,138
Bitkisel protein (g)	0,291	-0,061	1	0,173
Hayvansal protein (g)	0,59	0,311	-,116	0,084
Karbonhidrat (g)	0,034	-0,017	-0,127	0,498**
Şeker (g)	0,100	-0,012	0,192	0,152
Yağ (g)	0,240	0,003	-0,070	0,219
Doymuş yağ asidi (g)	0,055	0,074	0,095	0,322
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	0,322	0,065	-0,058	0,065
Tekli doymamış yağ asidi (g)	0,216	-0,012	-0,160	0,198
Omega 3 (g)	-0,519**	0,049	0,317	0,113
Omega 6 (g)	0,280	-0,067	-0,131	0,063
Toplam Posa (g)	0,266	-0,019	-0,333	-0,138
Çözünür Posa (g)	-0,221	-0,170	-0,416*	-0,016
Çözünmez posa (g)	0,299	-0,59	-0,031	0,076

* $p<0,05$; ** $p<0,001$ Spearman korelasyon testi

Çizelge 3.25’de Bireylerin serum LPS düzeyleri ile vitamin alım düzeyleri arasındaki ilişki verilmiştir. Deney grubunun başlangıç ve 6. ay serum LPS düzeyleri ile vitamin alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubunun başlangıç LPS düzeyleri ile diyetle alınan D vitaminleri düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$).

Çizelge 3.25 Bireylerin serum LPS düzeyleri ile günlük vitamin alımları arasındaki ilişki

	Başlangıç LPS düzeyi		6. ay LPS düzeyi	
	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
	r	r	r	r
A vitamini (μ g)	-0,157	-0,077	-0,267	0,060
D vitamini(μ g)	0,018	-0,525**	-0,072	-0,304
E vitamini (mg)	0,168	-0,142	-0,330	0,047
K vitamini(mg)	0,140	-0,200	-0,308	-0,08
B ₁ vitamini (mg)	0,170	-0,089	-0,234	0,198
B ₂ vitamini (mg)	0,021	-0,101	0,022	0,301
Niasin (mg)	0,095	0,125	-0,029	0,102
B ₆ vitamini (mg)	0,299	0,257	-0,004	0,177
Folik asit (μ g)	0,170	-0,176	-0,247	0,111
B ₁₂ vitamini (μ g)	-0,175	0,165	-0,174	0,093
C vitamini (mg)	0,343	-0,016	-0,243	-0,025

*p<0,05; **p<0,001 Spearman korelasyon testi

Çizelge 3.26’da bireylerin serum LPS düzeyleri ile mineral alım düzeyleri arasındaki ilişki verilmiştir. Kontrol grubunda 6. ay kalsiyum değerleri ile 6. ay LPS düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur (p<0,05).

Çizelge 3.26 Bireylerin serum LPS düzeyleri ile günlük mineral alımları arasındaki ilişki

	Başlangıç LPS düzeyi		6. ay LPS düzeyi	
	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
	r	r	r	r
Sodyum (mg)	0,188	0,059	-0,133	0,187
Potasyum (mg)	0,318	0,011	-0,103	0,377
Kalsiyum (mg)	0,220	-0,256	0,297	0,445*
Magnezyum (mg)	0,295	-0,191	-0,102	0,231
Demir (mg)	0,202	-0,063	-0,278	0,279
Çinko (mg)	0,142	0,086	-0,198	0,170
Bakır (mg)	0,100	-0,021	-0,220	0,072
Fosfor (mg)	0,106	0,220	0,068	0,271

*p<0,05; **p<0,001 Spearman korelasyon testi

6. ay LPS değerlerinde meydana gelen değişimi açıklayabilmek için “Enter” metodu ile regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde deney grubunda LPS değerlerini etkileyen değişkenlerin sırası ile D vitamini, bel çevresi ölçümleri ve çözünür posa olduğu belirlenmiştir. Modelde LPS değerlerinde meydana gelen değişimin %29’u açıklanmaktadır. Kurulan modelde çoklu doğrusal bağlantı sorunu olmadığı görülmüştür (VIF<10).

Çizelge 3.27. Deney grubunda serum LPS düzeylerine etki eden faktörler

Bağımlı değişken: LPS	Beta	t	p	VIF	F değeri	p değeri	R ²
Sabit	4773,953	3,081	0,005				
D vitamini μ g¹	-85,435	- 2,209	0,037	1,021	4,459	0,013*	0,285
Bel çevresi¹	42,530	2,275	0,033	1,016			
Çözünür posa g¹	-178,691	-2,391	0,025	1,038			

¹ Deney grubu 6.ay verileri, diyetle alınan D vitamini miktarı

6. ay LPS değerlerinde meydana gelen değişimi açıklayabilmek için “Enter” metodu ile regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde kontrol grubunda LPS değerlerini etkileyen değişken günlük diyetle alınan karbonhidrat miktarıdır. Modelde LPS değerlerinde meydana gelen değişimin %22’si açıklanmaktadır. Karbonhidrat değerleri LPS oranını pozitif yönde etkilemektedir. (beta : 7,188).

Çizelge 3.28. Kontrol grubunda serum LPS düzeylerine etki eden faktörler

Bağımlı değişken: LPS	Beta	t	p	F değeri	p değeri	R ²
Sabit	-366,053	-,800	0,431			
Karbonhidrat (g)¹	7,188	2,872	0,008	8,248	0,008*	0,218

¹ Deney grubu 6.ay verileri

4. TARTIŞMA

Multiple Skleroz santral sinir sisteminin otoimmün kronik inflamatuvar bir hastalığıdır, diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla ortak mekanizmaları paylaşır, bunların tümü muhtemelen yanlış yaşam tarzına ve beslenme alışkanlıklarına bağlı düşük dereceli endotokseminin gizli bir disbiyoz ile birlikte olmasına dayanmaktadır (Cryan ve Dinan, 2012). Besin alımının ardından, yiyeceğin türüne ve miktarına bağlı olarak geçici ve orta derecede oksidatif stres ve orta derecede inflamatuvar yanıt yaşanabilmektedir. Yüksek miktarda tuz/hayvansal yağ ve trans yağ/şekerle tatlandırılmış içecekler içeren besinlere sıkça maruz kalmaya dayalı beslenme şekli, bağışıklık sistemini/metabolik sistemi strese sokmakta, ardından homeostatik denge bozulmaktadır. Bu durum bağışıklık sistemi sorunlarına ve metabolik bozukluklara yol açabilmektedir. Beslenmeye bağlı stres; yüksek enerji alımı (oksidatif stres enerji alımıyla pozitif yönlü ilişki gösterir), öğünün glisemik yükü (plazma glukoz seviyesinin ani yükselişi gerekenden çok daha fazla insülin salınımına neden olabilir) yağ örüntüsü (doymuş yağ tüketimi, trans yağ asitleri ve omega-6 PUFA (Ω -6) inflamasyonu teşvik eder) ile uyarılırken, öğünün omega 3 PUFA (Ω -3), polifenoller ve antioksidan içeriği, enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivite ile baskılanmaktadır (Paolo Riccio ve Rossano, 2015). Sağlıksız beslenme alışkanlıklarının MS prognozunu ve semptomlarını kötüleştirebildiği, sağlıklı beslenmenin ve yüksek kaliteli diyetlerin ise iyileştirdiği görülmüştür (D'hooghe ve ark., 2013; Hadgkiss ve ark., 2015; Claudia H Marck ve ark., 2018). Artan ilgiye karşın, MS'de diyetin (doğrudan veya mikrobiyom yoluyla) hastalığın yönetimi, önlenmesi veya tedavisini nasıl etkilediğine yönelik hiçbir resmi kuruluşun veya uluslararası otoritenin şu ana kadar genel kabul görmüş bir beslenme önerisi bulunmamaktadır.

Bu araştırmada, MS hastalarında glutensiz diyet; ve serum lipopolisakkarit düzeyleri arasındaki ilişki ve glutensiz diyetin hastalıkla ilintili sakatlık durumu, yaşam kalitesi, gastrointesinal sistem duygu durumları ve yorgunluk üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Multiple Skleroz genç ve orta yaşlı yetişkinlerde sakatlığa neden olan bir hastalıktır. MS'in başlangıç yaşı ortalama 30 civarında en yüksek olup, 50'li yaşlarda en yaygın olarak görülmektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, MS yaygınlığının kadınlarda 40 yaşından sonra Kanada'da yapılan bir başka çalışmada ise, 35 yaşından sonra arttığı bulunmuştur (Hader ve Yee, 2007; Koch-Henriksen ve Sørensen, 2010). Türkiye'de Karadeniz bölgesinde yapılan çalışmada MS hastalarının yaş ortalamasının 38.2 yıl olduğu saptanmıştır (Börü ve ark., 2018). Benzer şekilde bu çalışmada da ortalama yaş deney grubunda $39,04 \pm 11,79$ yıl, kontrol grubunda $37,70 \pm 9,89$ yıl olup, diğer çalışmalarla benzerdir (Çizelge 3.1).

Öğrenim durumu ve MS sıklığını değerlendiren çalışmalarda düşük eğitim düzeyi ile MS sıklığı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (Bjørnevik ve ark., 2017; de Medeiros Rimkus ve ark., 2018). Ancak bunun tersi sonuç bulan ve eğitim düzeyi ile MS arasında ilişki olmadığını gösteren bir çalışmada mevcuttur (Bjørnevik ve ark., 2016). Bu çalışmada lisans mezunu olanların oranlarının (deney grubu %48,1 ve kontrol grubu %33,3) en yüksek olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1). Bu durumun çalışmaya katılmanın gönüllülük esasına dayanması ve eğitim düzeyi yüksek olan bireylerin bilimsel araştırmalara katkıda bulunmanın gerekliliğine daha çok inanmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Multiple Skleroz hastalarının çalışma durumu değerlendirildiğinde bu konuda yapılmış 24 çalışmayı içeren derleme çalışmada; MS tanılı bireylerin istihdam oranının %40 olduğu belirlenmiştir (Schiavolin ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan demografik özelliklerin MS hastalığı ile ilişkisini değerlendiren bir başka çalışmada MS hastalarının sadece %39.9'unun çalıştığı saptanmıştır. Benzer şekilde bu çalışmada da çalışanların oranının deney grubunda %44,4 kontrol grubunda %37,0 bulunmuştur (Çizelge 3.1). MS fiziksel, mental ve sosyal olarak bireyleri olumsuz yönde etkileyebilen bir hastalıktır. Özellikle hastalığın bıraktığı sekeller bireylerin çalışabilmelerine engel olmaktadır. Bu nedenle istihdam oranlarının sağlıklı bireylere göre çok daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Çevresel faktörler MS'in ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. En önemli çevresel risk faktörleri sigara kullanımı, Epstein-Barr virüs enfeksiyonları, D vitamini eksikliği ve obezitedir (Belbasis ve ark., 2015). Sigara kullanımı kadar sıklığı da, MS hastalığı riskinde artış ile ilişkilidir (Turner ve ark., 2007). Yapılan meta analiz çalışmalarında sigara kullanımının MS riskini yaklaşık 1.5 kat arttırabileceği gösterilmiştir. (Poorolajal ve ark., 2017; P Zhang ve ark., 2016). Sigara içen MS'li hastalar sigara içmeyenlere göre uzun vadeli daha kötü bir prognoza ve daha yüksek beyin atrofi oranlarına sahiptirler. Doz yanıt üzerine yapılan çalışmalar göstermiştir ki, sigara içme süresi (AK Hedström ve ark., 2013), günlük içilen kümülatif sigara sayısı (Asadollahi ve ark., 2013; Ghadirian ve ark., 2001; Hedströmve ark., 2013; Mouhieddine ve ark., 2015) MS riskini artırmaktadır. Bu çalışmada deney ve kontrol grubu arasında sigara tüketimi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Fakat çalışmaya katılan bireylerin yaklaşık olarak yarısının halen veya hayatının bir döneminde sigara kullandığı görülmektedir (Çizelge 3.2). Sigaranın hastalık üzerine olumsuz etkileri düşünüldüğünde hiç sigara kullanmayanların oranının düşük olması hastalığın prognozu açısından risk oluşturabilir.

Multiple Sklerozda alkol kullanımı konusu henüz net değildir. Alkolün çeşitli immün yanıtları baskılayabilme özelliğinden dolayı MS gelişimi üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir (Fahim ve ark., 2020). Yapılan bir çalışmada alkol kullanımı ile MS riski arasında, her iki cinsiyette de doza bağlı ters ilişki bulunmuştur (AK Hedström ve ark., 2014). Bir diğer çalışmada ise alkol kullanmayı bırakmış olanların hala tüketenlere göre hastalığın ilerleme riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Paz-Ballesteros ve ark., 2017). Bunun aksine alkol alımı ile MS arasında ilişki saptanmamış olan çalışmalarda bulunmaktadır. (Ivashynka ve ark., 2019; Massa ve ark., 2013). Bu çalışmada ise deney ve kontrol grubunun alkol kullanımları benzer olup, aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Çizelge 3.2). Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunun alkol kullandığı, fakat tüketim sıklığının (2-3 ayda 1) ve miktarının (1-2 kadeh) düşük olduğu görülmektedir. Bireyler sosyal içici olarak tanımlanabilir.

Multiple Skleroz hastalığı yorgunluk, titreme, spastisite, ağrı ve bilişsel problemler gibi bir dizi kronik semptomla ilişkilidir. Bu nedenle MS hastaları, spesifik semptomları tedavi etmek veya yaşam kalitelerini iyileştirmek umuduyla sıklıkla besin takviyeleri gibi çeşitli terapötik ajanlardan yardım almaktadır (Olsen, 2009; Yadav ve ark., 2010). Bu konuda yapılan bir çalışmada MS hastalarının normal popülasyona göre daha yüksek oranda besin takviyesi kullandığı ve büyük bir çoğunluğunun MS başlangıcı ile besin takviyesi kullanmaya başladığı bulunmuştur. Besin takviyeleri içinden kullanım sıklığı en yüksek olanın multivitaminler olduğu ve bunu D vitamininin (%65.8) izlediği belirlenmiştir (O'Connor ve ark., 2012).

Multiple Skleroz hastalarını besin takviyesi kullanımına yöneltten bir diğer durum ise bu hastalarda sıklıkla besin ögesi yetersizliklerinin meydana gelmesidir. Yetersizliğin özellikle serum A, B₁₂ ve D vitamini seviyelerinde olduğu görülmüştür (Tryfonos ve ark., 2019). Bu çalışmada da benzer şekilde bireylerin en fazla D ve B₁₂ vitamini takviyesi aldığı belirlenmiştir (Çizelge 3.2).

4.2. Bireylerin Hastalık Durumlarının Değerlendirilmesi

Depresyon, anksiyete, serebro ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), Diabetes Mellitus (DM), bazı otoimmün bozukluklar; tiroid hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi komorbiditeler MS'li kişilerde yaygındır. Sistematik bir derleme çalışmaya göre MS'de en yaygın görülen komorbiditeler depresyon (%23,7), anksiyete (%21,9), hipertansiyon (%18,6), hiperkolesterolemi (%10,9) ve kronik akciğer hastalığıdır (%10) (Marrie, Cohen, ve ark., 2015). Benzer şekilde diğer çalışmalarda da depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere duygudurum bozukluğunun, MS hastalarında genel popülasyona göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir (Jun-O'Connell ve ark., 2017; Marrie, Reingold, ve ark., 2015). Depresyon ve MS arasındaki yakın ilişkinin nedeninin, MS hastalığının otoimmün bir hastalık olmasından ve proinflamatuvar süreçleri tetiklemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Son çalışmalar, interferon gama ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi çeşitli pro-inflamatuvar sitokinleri içeren bir inflamatuvar bileşenin duygudurum

bozuklukları ile ilişkili olabileceğini (Rossi ve ark., 2017), ek olarak yapısal beyin değişikliklerinin de rol oynayabileceğini göstermektedir (Rojas ve ark., 2017). Bu çalışmada da benzer şekilde bireylerde depresyon sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu oran deney grubunda %35,3 kontrol grubunda %63,6'dır (Çizelge 3.3). Multiple Sklerozun hastalar üzerinde oluşturduğu yük, sosyal etkileşimin sınırlılığı, fiziksel engellilik gibi nedenler bu duruma katkı sağlayabilir.

Multiple Skleroz, hipotiriodi, alerji, inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla ortak risk faktörlerini ve immünopatolojik mekanizmaları paylaşır ve bu nedenle MS hastalarının diğer otoimmün hastalıklara yakalanma riskleri çok daha yüksek ve hastalığın ilerleme seyri ise çok daha hızlıdır (Marrie, Reider, Cohen, Stuve, Sorensen, ve ark., 2015). Bu çalışmada da depresyondan sonra en yaygın görülen hastalığın hipotiriodi olduğu saptanmıştır. Deney grubunda kronik hastalığı olanların %41,2 'sinde, kontrol grubunda kronik hastalığı olanların %36,4'ünde hipotiriodi bulunmaktadır (Çizelge 3.3).

Yüksek kan basıncı ve kardiyovasküler disfonksiyonun MS'de en yaygın ikinci veya üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (Brønnum-Hansen ve ark., 2004). Kardiyovasküler hastalıklar çoğunlukla MS'de DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi komorbid metabolik durumlarla birlikte ortaya çıkar (Marrie, Reider, Cohen, Stuve, Trojano, ve ark., 2015). Multiple Sklerozun etiyolojisinde kardiyovasküler hastalıkların yeri tam olarak anlaşılamamış ve yeterince araştırılmamış olsa da Moss ve ark (2017) bu durumun, azalan fiziksel aktivite düzeyleri, artan vücut ağırlığı /obezite ve daha kötü genel sağlığı yansıtan engellilik düzeyi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Moss ve ark., 2017). Bu çalışmada da deney grubunda kronik hastalığı olanların %11,7'sinde KVH, %5,9'unda hipertansiyon, %5,9'unda DM olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda kronik hastalığı olanların %9,1'inde KVH ve hipertansiyon olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.3).

Multiple Skleroz hastalığı otoimmün ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Çalışmalar MS'in otoimmün demiyelinizasyonun patolojik klinik belirtilerinin ve

atakların yaşa ve hastalık yaşına bağlı olduğunu göstermiştir (Alexandra ve ark., 2020; Tremlett ve ark., 2008). Ek olarak ataklar, akut fokal inflamasyon ve demiyelinizasyon ile ilişkilidir. Bu durum atakların sıklık ve sürelerinin hastalığın prognozunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Vollmer, 2007). Bu nedenle çalışmaya katılan deney ve kontrol grubunun hastalık sürelerinin ve son atak sürelerinin benzer olmasına dikkat edilmiştir. Deney grubunun ortalama tanı süresi $7,67 \pm 6,91$, kontrol grubunun ortalama tanı süresi $7,81 \pm 4,48/7,00$ yıldır ($p > 0,05$). Son atak üzerinden geçen süre ise deney grubunda ortalama $4,19 \pm 3,85$, kontrol grubunda ise $5,15 \pm 3,24$ yıldır ($p > 0,05$) (Çizelge 3.4).

4.3 Bireylerin Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) Skorlarının Değerlendirilmesi

Yetmiş MS hastasında yapılan bir çalışmada; çalışmaya katılanların %20'sinde çölyak hastalığı olduğu bulunmuştur. Bu hastalara 6 aydan uzun süreyle glutensiz diyet uygulandığında, yıllık atak sıklığının azaldığı fakat EDSS üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı belirlenmiştir (Hernandez-Lahoz ve ark., 2006). Bu çalışmanın aksine, Hernandez-Lahoz ve ark. (2007), glutensiz diyet uygulanmasından sonra EDSS'de ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'deki lezyonlarda iyileşmeler olduğunu ve ardından interferon (IFN) tedavisinin daha fazla atak gelişmeden kesildiğini bildirmektedir (Hernandez-Lahoz ve ark., 2007). Yetmiş iki RRMS hastası ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ortalama 5.3 ± 1.6 yıl glutensiz diyet uygulayan grubun uygulamayanlara göre EDSS skorlarının ve MRG'deki lezyon aktivitelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Rodrigo ve ark., 2014). Bu çalışmada da deney ve kontrol grubunun başlangıç EDSS skorları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). 6 ay boyunca uygulanan glutensiz diyet tedavisinin ardından deney grubunun zaman içinde EDSS skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($p < 0,05$). Glutensiz beslenme tedavisinin hastalığın prognozunu olumlu etkileyebileceği ve EDSS skorlarında iyileşmeye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. (Çizelge 3.5).

4.4 Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Obezite prevalansı son yıllarda en genel haliyle sedanter yaşam ve beslenme eğilimlerindeki değişikliklerin bir sonucu olarak dramatik bir şekilde artmıştır (Collaboration, 2016). Hem MS hem de obezite prevalansındaki bu eşzamanlı artış, bu ilişkinin altında yatan olası biyolojik mekanizmaların araştırılmasına yol açmıştır. Obezite, adipokinlerin değişmiş sekresyonu ve doğuştan gelen ve adaptif immün hücrelerin sistemik polarizasyonu ile karakterize kronik düşük dereceli bir inflamatuvar durumu indüklemektedir. Bu nedenle MS gibi proinflamatuvar süreçlerin aktif olduğu hastalıklarda obezite ile daha yüksek prevalans veya daha kötü prognoz arasında bir ilişki kurmuştur (Versini ve ark., 2014). MS ve BKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda yüksek BKİ'nin sakatlık, beyin atrofileri, nöronal akson kaybı, bilişsel işlev bozukluğu ve hastalığın prognozunun kötüleşmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Briggs ve ark., 2019; Claudia Helena Marck ve ark., 2016; Mowry ve ark., 2018; Owji ve ark., 2019). Obezitenin fenotipleri arasında yer alan bel çevresi ve vücut yağ yüzdesinin MS riski ve mekanizmaları üzerinde etkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Yuan ve ark., 2021).

Bu çalışmada deney grubuna 6 ay boyunca glutensiz diyet uygulanırken kontrol grubunun beslenmesine herhangi bir müdahalede bulunulmamış, sadece sağlıklı beslenme önerileri verilmiştir. Çalışmada deney grubuna uygulanan 6 aylık diyet müdahalesinin ardından vücut yağ % haricindeki diğer ölçümlerde (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Çizelge 3.6). Bu verilere ek olarak çalışmanın başlangıcında normal BKİ'ye sahip olanların %55,9'unu deney grubu oluştururken, 3. ayda %61,3'ünü, 6. ayın sonunda ise %69,0'unu oluşturmaktadır ($p<0,05$) (Çizelge 3.7). Bu sonuçlar MS hastalarına uygulanan glutensiz diyet müdahalesinin antropometrik ölçümler üzerinde eki edebileceğini düşündürmektedir. Kontrol grubuna sadece sağlıklı beslenme önerileri verilmiştir. Deney grubuna uygulanan glutensiz beslenme tedavisi ise bireylerin yaşına, hastalığına ve günlük gereksinimlerine uygun olarak hazırlanmıştır. Fark bu nedenle oluşmuş olabilir.

4.5 Bireylerin Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçek (MSQL-54)

Puanlarının Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi, bireylerin fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik hallerine ve yaşamın hem olumlu hem de olumsuz yönlerine ilişkin algılarıyla ilgili geniş bir kavramı ifade etmektedir (Raina, 2019). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki MS fiziksel engelliliğe, bilişsel bozukluklara, yorgunluğa, depresyon gibi psikopatolojik bozukluklara neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Nourbakhsh ve ark., 2016; Sandi ve ark., 2015; Van Schependom ve ark., 2014). Bu nedenle MS hastalarının yaşam kalitesini belirlemek için zihinsel ve fiziksel sağlık durumu, hastalık semptomları, hareketlilik, duygusal yaşam, sosyal etkileşimler ile birlikte çevresel, ekonomik, psikolojik ve ruhsal boyutlar ve sağlık memnuniyeti kavramlarının üzerinde durulmalıdır (Mitchell ve ark., 2005; Motl ve ark., 2009). Bu çalışmada MS hastaları için geliştirilmiş olan MSQOL-54 yaşam kalitesi ölçeği kullanılmıştır.

Beslenmenin MS hastalığının etiyolojisindeki ve prognozundaki rolü son yıllarda araştırılmaktadır (A Moravejolahkami ve Chitsaz, 2019; Mousavi-Shirazi-Fard ve ark., 2021). Sağlıklı beslenme alışkanlıkları hastalığın neden olduğu yıkıcı fiziksel ruhsal ve bilişsel semptomlarda ve sakatlık riskinde azalma sağlamakta, böylece yaşam kalitesinde artış sözkonusu olmaktadır (Hadjkissve ark., 2015). Altta yatan mekanizmalar tam olarak ortaya konmasa da MS ile gluten alımı arasında ilişki olduğu düşünülmekle birlikte glutensiz diyetin MS üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı çok sınırlıdır. Beslenmenin MS’de yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen sadece 2 çalışma bulunmaktadır. İlki Bisht ve ark (2015)’lerinin yaptığı prospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmada MS hastalarına 12 ay boyunca gluten içermeyen modifiye Paleolitik diyet tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın başlangıcında gluten alımı yüksek olan grupta glutenin kesilmesiyle birlikte gluten alımı daha az olanlara göre fiziksel engellilikte daha fazla iyileşme görülmüştür (Bisht ve ark., 2015). İkinci çalışma ise Irish ve ark (2017)’lerinin yaptıkları randomize kontrollü pilot bir çalışmadır. MS hastalarına 3 ay boyunca gluten içermeyen bir diyet olan Paleolitik diyet uygulanmış, kontrol grubu ile kıyaslandığında zihinsel ve fiziksel yaşam kalitesinin iyileştiği görülmüştür (Irish ve ark., 2017). Bu çalışmada da 6 ay süresince

uygulanan glutensiz diyetin MSQOL-54 ölçeğinin 2 ana grubu olan bileşik fiziksel ve bileşik mental sağlıkta iyileşme sağladığı belirlenmiştir. Buna ek olarak cinsel sağlık haricinde diğer 12 alt grupta da iyileşme olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Ancak bu bölüme yanıt veren kişi sayısının az olması nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı veri vermediği düşünülmektedir (Çizelge 3.8).

4.6 Bireylerin Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçek (GSRS)

Puanlarının Değerlendirilmesi

Gluten, yapısında glutenin ve gliadin olarak bilinen proaminler içeren, buğday, arpa ve çavdar gibi birçok tahıl tanesinin endospermünde bulunan bir proteindir. Birçok tahıl diğer proteinlerin yanı sıra farklı miktarlarda gluten içerir. Glutenin yapısında bulunan proaminlerin (glutenin, gliadin), tüketildikten sonra ince bağırsak lümeni içinde sindirilmektedir. Fakat gluten proteininin prolin ve glutaminden zengin uzun peptit molekülleri içermesi nedeniyle sindirilmeleri oldukça zordur. Hem glutenin hem de gliadin benzer, tekrarlayan amino asit dizilerinden oluşmaktadır. Tek bir buğday çeşidinde 45 kadar farklı gliadin bulunabilmektedir. Bu gliadinler ayrıca α , γ ve ω gibi alt gruplara ayrılmaktadır. Bu gliadin peptitleri, glutenle ilişkili hastalıkların patogeneğinde potansiyel rolü olan farklı biyolojik özellikler sergileyebilmektedir (Niland ve Cash, 2018).

Gliadin'in prolinden zengin dizilerinde lökosit antijeni (HLA)-DQ2 T-hücresi haplotipleri bulunmuştur. Buna ek olarak gliadinin sindirilmesi sonucu oluşan alt boyutlarından birinin (α 2-gliadin) gluten aracılı immünojenisitenin (bağışıklığın sağlanmasının) bir nedeni olduğu ve güçlü bir T lenfosit uyarıcısı olduğu gösterilmiştir. Diğer α -gliadin dizilerinin, doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını aktive ettiği veya CD8+ sitotoksik T hücreleri ile etkileşime girdiği bildirilmiştir (Holmes ve ark., 2009). Çok sayıda farklı amino asit dizisinden oluşan çok sayıda gluten peptidi, glutenle ilişkili hastalıkların patogeneğinde yer alan bağışıklık tepkilerinin aktivasyonuna yol açabilmektedir. MS hastalığı otoimmün bir hastalık olup vücutta oluşan inflamatuvar süreçlerden etkilenmekte ve tetiklenebilmektedir

(Niland ve Cash, 2018). Bu nedenle glutenin MSin prognozunda ve semptomlarında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyotasının, enterik sinir sistemi, endokrin/bağıışıklık sistemleri, bağırsak mikrobiyotası ve metabolitlerini içeren çift yönlü iletişim yoluyla nörolojik süreçleri etkileyebileceği ortaya çıkmıştır (Blacher ve ark., 2019; Burberry ve ark., 2020; Kuwahara ve ark., 2020; Rutsch ve ark., 2020). Mikrobiyota fermentasyonundan türetilen nörotransmitterler ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bağıışıklık tepkilerini şekillendirebilmekte ve davranış, hafıza ve nörodejeneratif hastalıkları etkileyebilmektedir (Blacherve ark., 2019; Dalile ve ark., 2019; Mittal ve ark., 2017; Rutschve ark., 2020). Bu nedenle, disbiyoz olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasının işlevindeki ve çeşitliliğindeki değişiklikler, bağırsak-beyin bağlantılarında düzensizlik, artan bağırsak ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği ve nöroinflamasyon ile ilişkilidir ve MS dahil inflamatuvar otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

Multiple Skleroz hastalarında gastrointestinal (Gİ) semptomlar yaygın olarak görülmektedir. Multiple Skleroz hastalarının yaklaşık üçte ikisinin konstipasyon, disfaji veya fekal inkontinans dahil en az bir kalıcı Gİ semptomu olduğu bildirilmektedir (Levinthal ve ark., 2013). Multiple Skleroz hastalarıyla yapılan bir çalışmada, MS'in başlangıcında bağırsak disbiyozu geliştiği belirlenmiştir. Bunun nedeni hastalığın başlangıcında KZYA üreten bakterilerde azalmayla açıklanmıştır. Bu da KZYA üreten bakterilerin MS patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Rolla ve ark., 2018).

Literatürde MS hastalarına uygulanan glutensiz diyetin GİS üzerine etkilerini inceleyen çalışma bulunmasada, özellikle MS gibi inflamatuvar süreçlerin etkin olduğu inflamatuvar bağırsak hastalıklarında GİS fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Herfarth ve ark., 2014; Pinto-Sanchez ve ark., 2020; Rutschve ark., 2020). Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, glutensiz diyet tedavisi uygulaması sonucunda hazımsızlık, konstipasyon, abdominal ağrı, reflü bulguları istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,01$). Deney grubunun GİS semptomlarında iyileşme görülürken kontrol grubunda ise tam tersi bir durum söz konusudur ($p<0,01$) (Çizelge 3.9).

Sistemik bir problem karşısında en sık görülen GİS semptomu diyaredir. Görülme nedenleri arasında malabsorbsiyon, antibiyotik kullanımı, besin intoleransı, besin kaynaklı hastalıklar, aşırı şeker ve alkol tüketimi, inflamatuvar süreçleri tetikleyen hastalıklar, enfeksiyonlar sayılabilir (Volkman, 2021). Hem deney grubunun hem de kontrol grubunun diyare semptomları başlangıca göre 3. ayda düzelirken 6. ayda her iki grupta da semptomlarında bozulma olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Semptom artışının her iki grupta da görülmesi bu durumun enfeksiyon, mikrobiyal bulaşı gibi diğer faktörlerden kaynaklandığı düşüncesine yol açmıştır. Hastaların takip sürecinin pandemi dönemine denk gelmesi, artan stres düzeyleri ve değişen yaşam şekli bu durumu tetiklemiş olabilir. Bu nedenle bu durum, glutensiz beslenme ile ilişkilendirilmemiştir. Aksine 6. Ay verileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glutensiz beslenen deney grubunun diyare semptomlarının daha az şiddetli olduğu görülmektedir. ($p<0,01$) (Çizelge 3.9).

Sonuç olarak uygulanan glutensiz beslenme tedavisinin süre ile doğru orantılı olarak GİS semptomlarında iyileşme sağladığı görülmüştür. Diyet müdahalesi yapılmayan kontrol grubunun ise zaman içerisinde GİS semptomlarının bozulduğu belirlenmiştir ($p<0,01$) (Çizelge 3.9). Bu durumun hastalık yaşından kaynaklandığı düşünülmektedir. Zaman içerisinde hastalığın yıkıcı etkilerine maruziyet artmaktadır.

4.7 Bireylerin Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçek (DASS-21) Puanlarının Değerlendirilmesi

Psikiyatrik komorbiditeler MS’de yaygın olarak görülmesine rağmen hala yeterince araştırılmamıştır (Marrieve ark., 2015). Çünkü depresyon, anksiyete ve stres ile MS arasındaki ilişkinin beklenenden daha karmaşık olduğu düşünülmektedir

(Marrieve ark., 2015; Sá, 2008). İnflamasyon, son zamanlarda bu hastalıklara önemli katkıda bulunan bir faktör olarak tanımlanmıştır (Altamura ve ark., 2014; Zunszain ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda MS hastalığının atakları sırasında veya kısa bir süre sonrasında depresyon ve anksiyete insidansının arttığı saptanmıştır (Moore ve ark., 2012; Noy ve ark., 1995). Ruh hali değişikliklerinin, klinik olarak belirgin olmasa da inflamasyon tarafından uyarıldığı, bu nedenle de duygudurum bozukluklarında yer alan geleneksel psikososyal faktörler kadar önemli biyolojik bir olay olduğu düşünülmektedir (Rossive ark., 2017).

Multiple Skleroz hastalarında beslenmenin nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalarda sağlıklı beslenme puanları arttıkça veya diyet kalitesi iyileştikçe depresyon sıklığının azaldığı ve bu durumun besinlerin antiinflamatuvar etkisinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Fitzgerald ve ark., 2018; Claudia H Marck ve ark., 2021). Johnson ve ark. (2012) gluten alımı ile MS semptomları arasındaki ilişkiyi araştırmış ve toplam gluten alımının MS semptomları ile korele olmadığını bulmuştur. Bunun aksine ekmek tüketimi ile depresyon arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada glutensiz diyet uygulaması sonucunda deney grubunun başlangıca göre 3. ve 6.ay DASS-21 depresyon puanlarında istatistiksel olarak azalma olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Stres puanları incelendiğinde deney grubunun zaman içerisinde stres düzeylerinin azaldığı ($p<0,01$) ve deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.10). Sonuç olarak glutensiz beslenme tedavisinin duygu durum üzerinde etkili olabilir. Bu etkiyi hangi mekanizma ile yaptığı net olarak açıklanamasa da yukarıda belirtildiği gibi inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

4.8 Bireylerin Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçek (PSQI) Puanlarının Değerlendirilmesi

Uyku bozuklukları, MS hastalarında çok yaygın olarak görülmekte olup, görülme sıklığının %42 ile 65 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Geniş bir aralığının olmasının esas nedeni farklı metodolojik yaklaşımlar ve uyku

bozukluklarının tanımlanması ile ilişkilendirilmiştir. Uyku bozuklukları MS'de sağlıklı popülasyona kıyasla dört kat daha yüksek olup, diğer kronik hastalıklarla kıyaslandığında da bu oranın çok yüksek olduğu bildirilmiştir (Bamer ve ark., 2008; Garland ve ark., 2017). Kötü uyku kalitesi hastaların sağlığını ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu da genel hastalık yüküne katkıda bulunmaktadır (Amtmann ve ark., 2018; Hughes ve ark., 2018) Düşük kaliteli uykunun; gündüz uyku hali, zihinsel ve fiziksel yorgunluk, bilişte bozulma, duygu durum dalgalanmalarına ek olarak hastanın ailesi, arkadaşları ve bakıcıları ile ilişkisini etkileyen davranışsal sorunlar gibi yaşam kalitesini etkileyen çeşitli sorunlara yol açtığı bulunmuştur (Chalah ve ark., 2015). Uyku bozukluklarının etiyolojisi çok faktörlüdür ve önemli ölçüde hastalığın ciddiyetine ve etkilerine bağlıdır. Sirkadiyen ritim bozuklukları ve artan proinflatuar sitokin seviyeleri, MS hastalarında uyku homeostazını etkileyen temel nedenler olarak kabul edilmiştir. İmmünoterapide olduğu gibi ilaca bağlı yan etkiler ve lezyon yükü gibi diğer faktörler, normal uyku düzeninin bozulmasına katkıda bulunabilmektedir (Morris ve ark., 2018). Kanıtlar, uyku bozukluğu tedavisinin, sadece uykuyu iyileştirmenin ötesinde hastaların yaşam kalitelerine ve fonksiyonel durumlarına faydalı olabileceğini, bu nedenle zamanında farkına varılması ve uygun müdahalelerin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir (Sakkas ve ark., 2019).

Literatürde MS hastalarında glutensiz diyet tedavisinin uyku üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Fakat uyku bozukluklarının artmış inflamatuvar sitokinler (özellikle C-reaktif protein ve interlökin 6) ve glukokortikoidler ile ilişkili olduğuna dair önemli sayıda çalışma bulunmaktadır (Fernandez-Mendoza ve ark., 2017; Floam ve ark., 2015; Irwin ve ark., 2016). Benzer şekilde hayvan çalışmalarında da glutensiz diyet uygulamalarının inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Hansen ve ark., 2014; Soares ve ark., 2013). Bu nedenle glutensiz diyet tedavisinin inflamasyon mekanizması üzerinden uyku bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada da glutensiz diyet tedavisi ile deney grubunun PSQI toplam puanlarının başlangıç puanlarıyla karşılaştırıldığında 3. ve 6.ayda değiştiği ve uyku kalitelerinin iyileştiği tespit edilmiştir ($p<0,01$) (Çizelge 3.11). Kontrol grubunda ise istatistiksel olarak değişim olmamıştır. Ek olarak Deney grubunun başlangıçta %37,0'sinin 3. ayda

%66,7'sinin 6. ayın sonunda ise %81,5'inin uyku kalitelerinin iyi olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$) (Çizelge 3.12). Deney grubunda glutensiz diyetin uyku kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir.

4.9 Bireylerin Yorgunluk Değerlendirme Ölçek (FAS) Puanlarının Değerlendirilmesi

Yorgunluk; MS'in en yaygın semptomlarından biridir ve tanının ilk yılında hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir (Kister ve ark., 2013). MS Konseyi, MS'de yorgunluğu “birey veya bakıcı tarafından olağan ve istenen aktivitelere müdahale etmek için algılanan öznel bir fiziksel ve / veya zihinsel enerji eksikliği” olarak tanımlamaktadır (Haselkorn ve ark., 2005). MS ile ilişkili yorgunluk; aile veya arkadaş ilişkileri, iş, toplumsal sorunlar gibi yaşamın birçok alanında etkilere sahiptir (Braley ve Chervin, 2010; Van den Akker ve ark., 2018). Yorgunluğun nedeni net olarak belirlenememiş olsada, bazı çalışmalar inflamatuvar sitokinlerin, tetikleyici faktörlerden biri olduğunu göstermektedir (Malekzadeh ve ark., 2015). Önceki çalışmalar, diyet, egzersiz ve stres kontrolü gibi farmakolojik olmayan müdahalelerin, yorgunluk da dahil olmak üzere MS semptomları için güvenli ve potansiyel olarak faydalı bir tedavi sağlayabileceğini göstermiştir (Dalgas ve ark., 2010; Grossman ve ark., 2010; Reese ve ark., 2009).

Diyet müdahalelerinin etkinliği; diyet biyoaktif moleküllerin MS'in tetiklediği inflamatuvar ve immünolojik süreçleri düzenleyerek, metabolik yolları aktive etmesi ve oksidatif stres üzerindeki etkisi ile açıklanmaktadır (P Riccio, 2011; Paolo Riccio ve Rossano, 2015). Son zamanlarda, kesitsel çalışmalar meyve, sebze, kepekli tahıllar, az yağlı süt ürünleri ve daha az ilave şeker ve işlenmiş et içeren sağlıklı bir diyetin sakatlık, yorgunluk ve atak oranları ile ters bir ilişkili olduğunu ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (Fitzgerald ve ark., 2018; Moravejolahkami ve ark., 2020). Klinik çalışmalarda da diyet müdahalelerinin yorgunluk üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (Mousavi-Shirazi-Fard ve ark., 2021; Weinstock-Guttman ve ark., 2005; Yadav ve ark., 2016). Benzer şekilde bu çalışmada da 6 aylık diyet

müdahalesi sonucunda deney grubunun FAS puanlarında başlangıca göre anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalmanın da kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark oluşturduğunu göstermiştir ($p<0,01$) (Çizelge 3.13). Ek olarak deney grubundaki bireylerin %40,7'sinin başlangıçta yorgunluk hissetmediği, %59,3'ünün 3.ayda, %81,5'inin ise 6.ayda yorgunluk hissetmediği saptanmıştır. Görüldüğü gibi oran aylara göre artış göstermiştir. Bunun aksine kontrol grubunda bu oranların giderek düştüğü gözlenmiştir (başlangıçta %44,4, 3. ve 6.ay %25,9) ($p<001$) (Çizelge 3.14). Bu durum glutensiz diyet müdahalesinin uygulanma süresi arttıkça hastalığa özgü gözlenen yorgunluk düzeyinin azalabileceğini düşündürmektedir.

4.10 Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

Diyetin MS patogenezi üzerindeki etkisi hala tartışılmalı da bazı hastalıkla ilgili semptomların beslenmeyi engelleyebileceği oldukça açıktır. Özellikle yorgunluk, depresyon, bilişsel gerileme, yutma sorunları, hareket kısıtlılıkları ve yüksek engellilik düzeyi yeterli beslenmeyi, besin tüketimini hatta hazırlama sürecini bile bozabilmektedir (Guan ve ark., 2015; Payne, 2001). Bu durum enerjisi yoğun fast-food yiyeceklerin veya “hazır” yiyeceklerin daha fazla tüketilmesine yol açarak kronik metabolik hastalık riskini artırabilmekte ve genel yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (Hadjikissve ark., 2015). Güvenilir retrospektif verilerin toplanmasında beklenen zorluklar ve prospektif ve yeterince büyük örneklemli çalışmaların nadir olması nedeniyle, MS popülasyonunda diyet ve yaşam tarzı davranışları kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir (Malosse ve ark., 1992). Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar MS hastalarının sağlıklı kontrollere göre enerji alımının daha düşük olduğunu göstermiştir (Hewson ve ark., 1984; Timmerman ve Stuifbergen, 1999; Williams ve ark., 1988). Bunun aksine yapılan bir çalışmada kadın MS hastalarının ortalama günlük enerji alımlarının 1967.0 ± 647.24 kkal olduğu saptanırken (Saka ve ark., 2012), bir başka çalışmada enerji alımının 1965.56 ± 320.98 kkal olduğu ve hastaların diyetle referans alım (DRI) düzeylerini karşıladığı belirlenmiştir (Bitarafan ve ark., 2014). Bir diğer çalışmada MS hastalarının 3 günlük enerji alım ortalamalarının 1702 ± 707.2 kkal olduğu saptanmıştır (Bromley ve ark., 2019). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise

MS hastalarının enerji alımları ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Atuk Kahraman ve ark., 2021). Bu çalışmanın başlangıcında deney grubunun günlük enerji alım miktarı $1363,56 \pm 337,51$ kkal iken kontrol grubunun $1535,23 \pm 576,07$ kkal'dir (Çizelge 3.15). Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması (TBSA, 2019) sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bu çalışmaya katılan bireylerin büyük çoğunluğunun (deney grubunun %92,6'sının kontrol grubunun %88,9'unun) yeterli düzeyde enerji aldığı görülmektedir (Çizelge 3.18). 6 aylık glutensiz diyet tedavisinin ardından deney grubunun enerji alımlarının azaldığı ve dolayısıyla vücut ağırlıklarında da anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Çizelge 3.6). Enerji alımlarının azalmasının nedeni hastaların ağırlık kontrollerini sağlamak istemelerinden kaynaklanmaktadır. Çalışmanın sonunda BKİ'ye göre normal vücut ağırlığında olan bireylerin oranının arttığı, bunun aksine kontrol grubunun enerji alımlarında fark olmadığı ancak BKİ'ye göre fazla kilolu ve obez olan bireylerin oranının arttığı saptanmıştır (Çizelge 3.7). Bu çalışmada bireylerin enerji alımlarının literatüre göre düşük kaldığı belirlenmiştir. Fakat bireylerin antropometrik ölçümlerinin takibi enerji düzeylerinin yeterli olduğunu göstermektedir. Bu fark MS semptomlarından kaynaklı hareket kısıtlılıklarının enerji harcamalarını azaltmasından kaynaklanabilir. Yapılan bir çalışmada da bu çalışmada olduğu gibi katılımcıların enerji alımlarının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu belirlenmiş, fakat BKİ'ye bakıldığında, bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (Armon-Omer ve ark., 2019).

Multiple Skleroz ve sağlıklı beslenme arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısının gün geçtikçe artması hastaların beslenme tedavisine duydukları ilginin artmasına neden olmaktadır. Bir çalışmada, çalışmaya katılanların %90'ından fazlasının, MS hastalığının tedavisi konusunda beslenme tedavisine ilgi duyduğu belirlenmiştir (Brenton ve Goldman, 2016). Güney Avustralya'da yapılan bir çalışmada, MS hastaları tarafından en fazla kullanılan beslenme tedavisinin düşük yağlı diyetler (%40) olduğu, onu ise düşük şeker içeren (%23.8) ve glutensiz (%16.4) diyetlerin izlediği belirlenmiştir (Leong ve ark., 2009). Fitzgerald ve ark (2018) yaptıkları benzer bir çalışmada MS hastalarının en çok tercih ettikleri diyetin düşük şekerli (%9.2) diyet olduğunu bunu düşük karbonhidratlı (% 7.3), düşük enerjili (%6.8) ve glutensiz diyetin (%5.6) izlediği görülmüştür. Bu sonuçlar göstermektedir

ki, MS hastaları yüksek karbonhidrat içeren diyetler tüketmekten kaçınmaktadır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının günlük diyet enerjisinin karbonhidratlardan gelen oranlarının yaklaşık %45-56 aralığında değiştiği görülmüştür (Bitarafanve ark., 2014; Bromleyve ark., 2019; Sakave ark., 2012). Bu çalışmada da katılımcıların başlangıç verilerine bakıldığında deney grubunun karbonhidrat alım oranının (Medyan (IQR)) %38,0 (12,0) kontrol grubunun %46,0 (11,0) olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.15). Tahıl ürünleri yüksek miktarda karbonhidrat içermektedir ve günlük alınan karbonhidrat miktarına en önemli katkı sağlayan besin grubudur. İki grubun karbonhidrat alımları arasındaki farkın yüksek olmasının nedeninin çalışma başlangıcında deney grubuna gluten içeren besinlerin (tahıl ürünleri) anlatılması bu besinleri yüksek tüketme alışkanlığı olan hastaların çalışmaya katılmayı kabul etmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Deney grubuna uygulanan glutensiz diyet tedavisi ile günlük alınan karbonhidrat miktarlarının 6. ayda başlangıca göre azaldığı bulunmuştur($p<0,05$). Uygulanan glutensiz diyet müdahalesi sonrasında diyete uyumun güçlüğü nedeniyle bu oranlarda azalma söz konusu olmuştur. Verilen diyetle karbonhidrat oranları istenen aralıklarda hazırlanmış ancak bireyler bu besinleri tüketmekte güçlük yaşamışlardır. Bu süreçte yeterli karbonhidrat alımı düzenlenen diyet tedavisi ile kurubaklagil, sebze ve meyve alımlarında artış ile hedeflenmiştir. Fakat bu artış istenilen karbonhidrat miktarına ulaşılmasını sağlamamıştır. Benzer şekilde çölyak hastası adolesanlarda yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında glutensiz diyet tüketiminin karbonhidrat alımını azalttığı belirlenmiştir (Mariani ve ark., 1998).

Glutensiz ürünleri yapmak için kullanılan nişastalar ve/veya rafine unlardaki lif içeriği genellikle düşüktür. Üretim sırasında tahılların (liflerin çoğunu içeren) dış tabakası çıkarılmakta ve böylece ürünün toplam lif içeriği azalmaktadır (Houben ve ark., 2012; Larretxi ve ark., 2019). Bu konuda yapılan çalışmalar ve besin kılavuzları, glutensiz diyetten sağlanan posa alımının, normal bir diyetten sağlanana göre genellikle daha düşük olduğunu göstermektedir (Kupper, 2005; Taetzsch ve ark., 2018; Thompson, 2000). Ancak literatürdeki bazı çalışmalar bu hipotezi desteklememektedir. Bunun nedeni, son zamanlarda geliştirilen ve alternatif glutensiz tahıllara ve kinoa, karabuğday ve amaranth gibi glutensiz ürünlerin posa içeriğinin tam

buğday ekmeğinde bulunana eşdeğer olmasıdır ve bu durum posa alımını iyileştirebilmektedir (Kupper, 2005). Bu çalışmada da glutensiz diyet tedavisi uygulayan deney grubunun başlangıç ve 6. ay posa alım miktarlarında bir değişiklik olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Çizelge 3.15). Bunun nedeni hastalara glutensiz ürün yerine karabuğday unundan yapılmış ürünler ve kurubaklagil tüketiminin önerilmesi olabilir.

Geçmişten günümüze MS ve beslenme ilişkisinde en tartışılan konulardan biri yağ alımıdır. Diyetteki yağın MS riski üzerindeki etkisine ilişkin ilk çalışmalar, Norveç'te 1950 yılına dayanmaktadır (Roy Laver Swank, 1950). MS gibi nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıkların progresyonu sırasında lipid kompozisyonlu aksonların etrafındaki miyelinin etkilendiği bulunmuştur, bu nedenle yağ asitlerinin alımının hastalığın ilerlemesini etkileyebilecek bir faktör olduğu düşünülmüştür. Roy Swank, düşük doymuş yağlı bir diyet modeli geliştirmiş ve özellikle et ve süt kaynaklarından yağ alımının daha yüksek MS insidansı ile ilişkili olacağını göstermiştir (Roy L Swank, 1953). Düşük doymuş yağ diyeti ile tedavi edilen hastalarda alevlenmelerin daha az sıklıkta ve daha az şiddetli olduğu bulunmuştur (R Swank, 1960). Benzer şekilde son zamanlarda yapılan çalışmalarda doymuş yağ (et, tereyağı, hindistancevizi ve hurma yağı) alımının MS hastalığının prognozunu ve tedavisini olumsuz etkilediği belirlenmiştir (Azary ve ark., 2018; Coe ve ark., 2021; K Fitzgerald, 2018). Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN) nörolojide klinik beslenme kılavuzu, MS hastalığının önlenmesi için besinlerin doymuş yağ içeriğinin daha düşük ve çoklu doymamış yağ oranının daha yüksek olmasını önermektedir. Bu kılavuzda, hastalığın nüksetmesini önlemek için MS hastalarına Ω -3 takviyesi önerilmemektedir (Burgos ve ark., 2018). Bu çalışmada hem deney grubunun ($41,67 \pm 8,49$) hem de kontrol grubunun ($39,70 \pm 7,54$) referans değerlerin üzerinde bir yağ alımı olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.15). Yapılan benzer çalışmalarda yağ oranlarının yaklaşık olarak %32-40 aralığında değiştiği görülmektedir (Bitarafanve ark., 2014; Bromleyve ark., 2019; Sakave ark., 2012). Yağ oranının bu kadar yüksek olmasının nedeni, karbonhidrat tüketimini azaltma çabasıyla ilişkili olabilir. Son zamanlarda sosyal medyada ve tv'de yayınlanan programlarda

glutensiz beslenmeye yönelik yayınlar, kişilerin bilinçsizce beslenme şekillerini değiştirmesine dolayısıyla da bu tarz beslenme alışkanlıklarına yol açıyor olabilir.

Glutensiz ürünler genellikle yağ bakımından benzerlerinden daha zengindir (Penagini ve ark., 2013). Tahıl benzeri ürünler diğer tahıllarla karşılaştırıldığında lipit içeriği yüksek olarak kabul edilebilir, ancak bunlar daha yüksek doymamış yağ asitleri içeriği ile karakterizedir (Saturni ve ark., 2010). Bu nedenle glutensiz diyet tedavisi uygulayan bireylerin diğer diyetlere göre yağ alımının daha yüksek olması beklenir. Bu çalışmada deney grubu ve kontrol grubunun 6.ay verileri değerlendirildiğinde glutensiz diyet uygulamasının diyetin yağ miktarında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı görölmüştür. Buna ek olarak çalışma başlangıcında deney grubunun kolesterol alımının kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.15). Fakat bu fark 6.ayda görölmemiştir. Bunun nedeninin deney grubuna şeker ve doymuş yağ içeriği yüksek paketli ürünler yerine sağlıklı besinler (karabuğday kurubaklagil) ve bunlardan yapılmış ürünlerin önerilmesi olduğu düşünölmektedir.

MS ile ilişkili olduğu düşünölen bir diğer yağ türü PUFA'dır. PUFA, iki esansiyel asit sınıfını içermektedir: anti-inflamatuar etkileri olan Ω -3 (okyanus balığı, kabuklu deniz ürünleri, balık ve morina karaciğeri yağlarından elde edilen alfa-linolenik asit, tofu, badem, ceviz, yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, soya fasulyesi, keten tohumu ve fındık yağları) ve inflamatuvar süreçlerin öncüsü olan Ω -6 (linoleik asit, ayçiçeği, mısır, soya fasulyesi ve susam) (Jong ve ark., 2014; Gallai ve ark., 1995). Batı tarzı diyetlerin karakteristik özellikleri doymuş yağ ve Ω -6/ Ω -3 (15/1-16,7/1) oranının yüksek olmasıdır ve bu özelliklerinden kaynaklı olarak MS ile aralarında pozitif yönlü ilişki mevcuttur (Jongve ark., 2014; Matveeva ve ark., 2018). Bu çalışmada hem deney grubunun hem de kontrol grubunun Ω -6 ve Ω -3 alımlarında farklılık olmadığı glutensiz diyet tüketiminin bu durumu etkilemediği görölmüştür ($p>0,05$) (Çizelge 3.15- Çizelge 3.18).

Multiple Skleroz hastaları için günlük enerjinin protein oranına yönelik spesifik bir öneri bulunmamaktadır (Grimstad ve ark., 2011). Öneriler toplam protein gereksiniminin karşılanmasına yöneliktir ve uygulanan diyet yaklaşımına göre protein kaynakları değişmektedir. Et ve süt ürünleri yüksek miktarda doymuş yağ içermeleri nedeniyle düşük yağlı formlarının tercih edilmesi, Ω -3 içeriği nedeniyle balık tüketiminin artırılması, glutensiz bir diyet uygulanıyorsa kurubaklagil ve karabuğday gibi tahılların tüketilmesi önerilmelidir (Wood ve ark., 2008). Bu çalışmada deney ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında protein alımlarının yeterli düzeyde olduğu, ancak deney grubunun protein tüketiminin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.15). Deney grubuna yapılan glutensiz diyet müdahalesi sonrası bu farkın değiştiği görülmüştür. Yapılan benzer çalışmalarda da protein alımı ile ilgili yetersizlik görülmediği ve genellikle alımın referans aralıklarda olduğu görülmüştür (Bitarafan ve ark., 2014; Bromley ve ark., 2019; Saka ve ark., 2012).

Multiple Skleroz hastalarında makrobesin öğeleri önemli olduğu gibi mikrobesein öğelerinin de hastalığın etiyolojisinde, patogenezinde ve tedavisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle antioksidan özellik gösteren vitaminler (A,C,E), B grubu vitaminler, D vitamini ve antioksidan enzim sistemine katılan mineraller öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının yeterli mikrobesein ögesi alımı konusu araştırılmıştır. Fakat elde edilen sonuçlar çelişkili olduğu için kesin bir yargıya ulaşılamamaktadır Bazı çalışmalar MS hastalarının enerji alımlarının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu, fakat antioksidan ve mikrobesein ögesi alımlarının benzer olduğunu göstermektedir (Hewson ve ark., 1984; Timmerman ve Stuifbergen, 1999). Bunun aksine bu konuda yapılan 2 çalışma MS hastalarının enerji alımlarının DRI'ya göre yeterli olduğunu mikrobesein ögesi alımlarının ise düşük olduğunu göstermiştir (Bitarafan ve ark., 2014; Sakave ark., 2012). Bazı çalışmalar hem enerji alımlarının hem de mikrobesein ögesi alımlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Armon-Omer ve ark., 2019). Önceki yıllarda MS'te A, D, C ve B multivitamin kompleksinin kullanılması ve doymamış yağların oksidasyonunu önleyebilme ve antioksidan özelliklerinden dolayı 1000 mg C vitamini ve 400 IU E vitamini alımı tavsiye edilmekteydi (Roy L Swank, 1953; Roy L Swank ve Dugan,

1987). Fakat son yıllarda rehberler ve çalışma sonuçları yetersizlik oluşmadan takviye kullanımını önermemektedir (Burgosve ark., 2018; Evans ve ark., 2018). Buna ek olarak düşük serum D vitamini düzeylerinin MS prognozunu olumsuz etkileyebileceği, bu nedenle de yeterli alınması gerektiği yetersizlik durumunda ise takviye kullanılması gerektiği bildirilmektedir (Burgos ve ark., 2018; Fitzgerald ve ark., 2015). Bu çalışmada da başlangıç verileri değerlendirildiğinde hem deney hem de kontrol grubunda (%7,4 , %14,8) A vitaminin, (%22,2 , %22,2) E vitaminin, (%37,0 , %48,1) B1 vitaminin, (%11,1 , %18,5) B2 vitaminin, (%3,7 , -) niasinin, (%7,4 , %7,4) folik asidin, (%29,6 , %40,7) B12 vitaminin, (%37,0 , %40,7) C vitaminin alım düzeyinin günlük önerilen miktarların altında olduğu görülmüştür (Çizelge 3.19). glutensiz diyet sonrasında deney grubunda B1 ve B12 vitamini yetersizliğinin arttığı görülmüş, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Glutensiz beslenme ile bazı mikrobesein öğeleri yetersizlikleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Özellikle folik asit, B12, B1 ve D vitamini yetersizlikleri bu tarz beslenme ile ilişkilidir (Hallert ve ark., 2002; Martin ve ark., 2013). On yıldan uzun süredir glutensiz beslenen 30 çölyak hastası ile yürütülen çalışmada bireylerin plazma vitamin düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca besin tüketim kaydı değerlendirildiğinde, folik asit ve B6 vitamin alım düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (Hallertve ark., 2002). Bu nedenle glutensiz diyetle beslenen bireylerde oksidatif hasarla ilişkili sorunlara karşı koruyucu rolleri olan antioksidan maddeleri yüksek oranda içeren sebze ve meyve tüketiminin artırılması önerilmektedir (Caruso ve ark., 2013; Pandey ve Rizvi, 2009). Bu çalışmada deney grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında glutensiz diyetle beslenmenin vitamin alımında herhangi bir yetersizliğe neden olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Bunun nedeni bireylere hem sağlıklı beslenme önerileri verilmesi hem de glutensiz beslenmenin yetersizliğe neden olmasını önlemek amacıyla, sebze ve meyve tüketimlerini artırmalarının önerilmesi olabilir. Bu durum deney grubunun 6. ayda C vitamini alım düzeylerinin başlangıca göre olan yüksekliğini de açıklamaktadır ($p<0,05$) (Çizelge 3.19-Çizelge 3.16)). Tüm bunlara ek olarak vitamin alım miktarları değerlendirildiğinde, deney grubunun kontrol grubuna göre K vitamini, B2 vitamini, B6 vitamini ve Biotini daha yüksek oranda tükettiği belirlenmiştir ($p<0,05$). Fakat 6.ayda bu farkın ortadan kalktığı görülmektedir. (Çizelge 3.16). Yüksekliği görülen vitaminlerin temel kaynakları et ve

et ürünleri, süt ve süt ürünleri ve yumurta gibi protein içeriği yüksek olan besinlerdir. Çalışmanın başlangıcında deney grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek oranda protein kaynakları tükettiği 6. ayda ise bu miktarın azaldığı görülmüştür (Çizelge 3.15). Benzer şekilde deney grubunun A vitamini alım miktarının 6.ayda başlangıç ve 3. aya göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. A vitaminin hayvansal formunun da temel besin kaynakları et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri ve yumurta gibi protein içeriği yüksek olan besinlerdir (Edem, 2009).

Multiple Skleroz hastalığı ve mineral yetersizliği arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (Johnson, 2000; Yasui ve ark., 1990). Özellikle selenyum, kalsiyum çinko, magnezyum ve demir gibi mineral yetersizlikleri, yetersiz beslenme ve gereksinim artışından kaynaklı olarak bu hastalarda sıklıkla görülmektedir (Bitarafanve ark., 2014; Sakave ark., 2012; Williamsve ark., 1988) Son yıllarda yapılan bir meta analiz çalışmasında MS hastalarının kan mineral düzeyleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak çinko ve demir düzeylerinin düşük olduğu belirlenirken, magnezyum, selenyum ve bakır düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Nirooei ve ark., 2021). Literatür ile benzer şekilde bu çalışmada deney ve kontrol grubunun başlangıç verilerine bakıldığında TBSA’da önerilen değerlerle karşılaştırıldığında magnezyum (%37,0 , % 37,0), demir (%11,1 , %7,4), çinko (%11,1 , %18,5), bakır (%11,1 , %7.4) alım düzeylerinde yetersizlik olduğu görülmektedir (Çizelge 3.20). Glutensiz diyetin demir, kalsiyum ve magnezyum gibi mineraller bakımından yetersiz olduğu düşünülmektedir (Penaginive ark., 2013; Saturnive ark., 2010). Glutensiz diyet uygulayan 10 kişiden en az 1’nin (her iki cinsiyette) magnezyum, kalsiyum, (erkeklerde) çinko, (kadınlarda) demiri yetersiz aldığı görülmüştür (Shepherd ve Gibson, 2013). Fakat bu çalışmada bireylerin 6. ay verileri değerlendirildiğinde glutensiz diyet uygulamasının deney grubunda mineral yetersizliğine neden olmadığı belirlenmiştir. Bunun aksine deney grubunun başlangıca göre kalsiyum alımının arttığı ve yetersizliğin büyük ölçüde önlendiği saptanmıştır (Çizelge 3.17, Çizelge3.20). Bunun nedenin bireylere verilen sağlıklı beslenme önerileri olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde hem deney hem de kontrol grubunun potasyum alım miktarlarının arttığı, fakat deney grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek oranda potasyum aldığı belirlenmiştir (Çizelge 3.17). Potasyumun

temel kaynakları olan sebze ve meyve tüketimlerinin arttırılması önemli olup (De ve De, 2021), bireylerde elde edilen sonuç bu besinlerin tüketiminin arttırılması önerisiyle ilişkili olabilir.

4.11 Bireylerin Serum Lipopolisakkarit (LPS) Düzeyleri ile Diğer Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Multiple Skleroz hastaların mikrobiyotasının sağlıklı bireylere göre daha farklı olduğu patojen bakteri sayısının daha yüksek, toplam bakteri yükünün ise daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durumun disbiyozise zemin hazırladığı, disbiyozisin ise inflamatuvar demiyelinizasyon ile MS'te altta yatan hastalık mekanizmalarına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Branton ve ark., 2016; Chen ve ark., 2016). Lipopolisakkaritler (LPS'ler) bakterial kaynaklı endotoksinlerdir. Bağırsak mikrobiyotasında, gram-negatif bakteriler tarafından üretilen bir endotoksin olan dolaşımdaki yüksek LPS ile karakterize durum 'endotoksemi' olarak kabul edilir (Kemp, 2013). Lipopolisakkaritler mukozal bariyerin disfonksiyonuna yol açar ve plazmadaki seviyeleri arttığında diğer dokuları etkiler (Riccio, 2011). Disbiyotik mikrobiyotada bağırsak endotoksini olan LPS düzeyi artmakta, düzenleyici T hücreleri kusurlu olup, aril hidrokarbon reseptörleri ve proinflamatuvar T yardımcı (Th) 17 hücreleri aktive edilmektedir (Cani ve Delzenne, 2009; Guarner, 2007; Veldhoen ve ark., 2008).

Lipopolisakkaritler, mukozal bariyerde işlev bozukluğuna yol açmakta ve plazma seviyesi 200 pg/mL serumun üzerine çıktığında diğer dokuları etkileyebilmektedir. MS hastalarında gluten ve gliadine karşı serumda artan IgA ve IgG antikor seviyelerinin, disbiyotik bağırsak mikrobiyotasına bağlı olarak artan bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Reichelt ve Jensen, 2004). Germ free farelerde yapılan bir çalışmada, tahıl temelli diyet uygulanan grubun, saflaştırılmış (gluten içermeyen) diyet uygulanan gruba göre 100 kat daha fazla LPS düzeyine sahip olduğu görülmüştür (Hrncir ve ark., 2008). Benzer şekilde bu çalışmada da glutensiz diyet uygulayan deney grubunun başlangıç serum LPS düzeylerinin 6. ay sonunda azaldığı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.21). Bu durum

serum lipopolisakkarit düzeylerinin gluten tüketimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Otoimmün bir hastalık olan, MS'in gelişimi ve ilerlemesi, düzenleyici T hücrelerinin aracılık ettiği bağışıklık düzenleyici mekanizmalardaki hasarla, proinflamatuvar belirteçlerin salınımı ve ROS ile ilişkilendirilmiştir (Niino ve ark., 2014; Teixeira ve ark., 2013). Bu belirteçlerin artışı nörodejenerasyona neden olarak duygu durum bozukluklarına, uyku problemlerine, yorgunluğa, GIS sorunlarına, yaşam kalitesinde azalmaya ve tüm bunların sonucu olan hastalığın ilerleme düzeyini gösteren EDSS puanında artışa neden olabilmektedir (Levinthal ve ark., 2013; Malekzadeh ve ark., 2015; Morris ve ark., 2018; Rossive ark., 2017). İki çalışmada MS hastalarının LPS düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seyrettiği, gösterilmiştir (Chen ve ark., 2016; Jangi ve ark., 2016). Benzer şekilde bu durum da inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan bir çalışmada proinflamatuvar belirteçlerin artışı ile EDSS puanları ve LPS düzeyleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuş ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Teixeira ve ark., 2013). Bu çalışmada benzer şekilde deney grubunda başlangıçta LPS ve EDSS puanları arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunurken ($p < 0,05$) 6 aylık glutensiz diyet uygulamasının ardından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (Çizelge 3.22). Bu durumun diyet bileşimi ve alınan enerji düzeyi, bireyin antropometrik ölçümleri gibi birçok karıştırıcı faktörün LPS düzeyleri üzerine etki etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Son yıllarda MS prevalansındaki artış sadece genetik faktörlerle açıklanamamakta, bu da çevrenin ve yaşam tarzıyla ilgili faktörlerin rolünü düşündürmektedir. Obezite prevalansı, sedanter yaşam ve beslenme şekillerindeki değişikliklerin bir sonucu olarak son yıllarda çarpıcı bir şekilde artmıştır (Collaboration, 2016). Hem MS hem de obezite prevalansındaki bu eşzamanlı artış, bu ilişkinin altında yatan olası biyolojik mekanizmaların araştırılmasına yol açmıştır. Prospektif ve vaka kontrol çalışmaları, çocukluk ve ergenlik döneminde artan BKİ ile MS riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Hedström ve ark., 2016; Langer-Gould ve ark., 2013; Munger ve ark., 2009; Y Xu ve ark., 2021). Obez bireylerdeki

adipoz doku artışı, adipokinlerin sekresyonunun değişmesi, sitokin ve TNF-a, IL-1 ve IL-6 gibi kemokinler ve C-reaktif protein gibi akut faz proteinlerinin artışı ve doğuştan gelen ve adaptif immün hücrelerin sistemik polarizasyonu ile karakterize kronik düşük dereceli bir inflamatuvar durumu indüklemektedir (Weisberg ve ark., 2003; You ve ark., 2005). Obezite, adipoz dokunun genişlemesi, inflamatuvar hücrelerin, özellikle düşük seviyeli kronik inflamasyona yol açan makrofajların lokal infiltrasyonu ile ilişkilidir (H Xu ve ark., 2003). Bu nedenle, obezite ile romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, tip-1 diyabet, sedef hastalığı ve MS dahil olmak üzere bağışıklık aracılı çeşitli durumların yüksek prevalansı veya kötü prognozu arasında önemli bir ilişki olduğu görülmüştür (Versinive ark., 2014).

Adipoz doku, mikrobiyotanın düşük dereceli inflamasyonunda rol oynayabilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar çok sınırlı olup, daha hipotez aşamasında olmasına karşın LPS'nin adipoz doku ile ilişkili olduğunu düşündüren veriler bulunmaktadır. LPS'nin hücre içi konsantrasyonlarının artmasının hücrenin metabolik aktivitesinde, adiposit boyutlarında değişikliğe yol açtığı ve kaspazları aktive ederek inflamasyona katkı sağladığı belirlenmiştir (Cani Amar, ve ark., 2007; Hersoug ve ark., 2018; Smith ve ark., 2015).

Bel çevresi abdominal obezitenin ve bunun yanı sıra obezite kaynaklı metabolik hastalıkların en temel göstergelerindendir. İnflamatuvar süreçleri de tetiklediği bilinmektedir (Youve ark., 2005). Bu çalışmada deney grubunun başlangıç serum LPS düzeyleri ile bel ve kalça çevresi arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Fakat deney grubunun 6. ay verileri değerlendirildiğinde serum LPS düzeyleri ile bel ve kalça çevresi arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.23). Bel çevresi ile LPS düzeyleri arasında negatif ilişkinin enerji alımlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle obezite problemi olan kişilerin zayıflamak amacı ile daha düşük enerji alımına yatkın oldukları görülmüştür. 6.ay verileri değerlendirildiğinde bireylere uygulanan glutensiz diyet tedavisinin ardından bu ilişkinin görülmemesi de bu düşüncayı desteklemektedir. Tüm bunlara ek olarak 6. ay LPS değerlerinde meydana gelen değişimi açıklayabilmek için yapılan regresyon analiz sonuçları göstermiştir ki deney grubunda LPS değerlerini sırası ile D vitamini

(negatif) bel çevresi ölçümleri (pozitif)ve çözünür posa (negatif) etkileyen değişkenlerdir. Modelde de görüldüğü gibi bel çevresindeki artışın LPS düzeylerindeki artışta düşükte olsa etkisi bulunmaktadır (Çizelge 3.27).

Beslenme, patojen bakterilere karşı savunma yaparak ve immün sistemi modüle ederek konakçıya fayda sağlayan bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve metabolizmasını düzenleyen ana faktörlerden biridir (Fan ve Zhang, 2019; Hirschberg ve ark., 2019; Zapatera ve ark., 2015). Beslenme, hem konakçının bağışıklık sistemini hem metabolik fonksiyonlarını hem de bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Bu üç faktör de etkileşime girerek, bağırsakta doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık mekanizmalarını etkilemektedir. Beslenme, bağırsak mikrobiyomu ve bağışıklık sistemi ve bunların arasındaki etkileşimler, otoimmün ve inflamatuvar süreçleri konu alan klinik müdahalelerde hasta sonuçlarını değerlendirirken gözönünde bulundurulmalıdır. Yapılan çalışmalarda Batı tarzı beslenmenin ve yaşam tarzı değişikliklerinin mikrobiyata da değişikliğe yol açarak; bağırsaklarda düşük dereceli endotoksemi ve sistemik otoimmün inflamasyon gibi MS patogenezi için de geçerli olabilen problemlerin oluşmasına neden olabileceği gösterilmiştir (Fernández ve ark., 2012; P Riccio, 2011). Buna ek yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı ve yüksek enerjili diyetlerin insanlarda ve hayvanlarda gastrointestinal sistem LPS geçirgenliğini, serum lipopolisakkarit düzeylerini arttırdığı ve düşük dereceli inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir. (Amar ve ark., 2008; Erridge ve ark., 2007; Ghanim ve ark., 2010; Laugerette ve ark., 2011). Farelerde yapılan bir çalışmada %40 enerji kısıtlı diyet alan farelerin LPS düzeyleri tam enerji alan kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Matsuzaki ve ark., 2001). Benzer şekilde bu çalışmada kontrol grubunun serum LPS düzeyi ile enerji alımı arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.24). Deney grubunda ilişki bulunamamasının nedenin kontrol grubuna göre daha düşük enerji alımından kaynaklandığı düşünülmektedir (Çizelge 3.15). Posa içeriği düşük şekerli içeceklerin ve rafine tahılların yüksek alımı, enerji alımını ve glukoz seviyesini hızla artırmaktadır. Hipergliseminin neden olduğu insülin artışı, biyosentetik yollarla, araşidonik asit ve proinflamatuvar türevlerinin üretimini uyarmaktadır. Bu nedenle MS gibi otoimmün hastalıkların prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir. (Paolo Riccio ve Rossano, 2015). Bu çalışmada 6. ayda kontrol

grubunun karbonhidrat alımı artışının LPS düzeylerini arttırdığı bulunmuştur ($p<0,01$) (Çizelge 3.24). Karbonhidrat alım miktarı kan LPS düzeylerinde meydana gelen değişimin %22'sini açıklamaktadır. (Çizelge 3.28). Deney grubunda ise herhangi bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.24). Bu durumun temel karbonhidrat kaynaklarından olan tahıl ürünlerinin gluten içermesinden dolayı deney grubunun karbonhidrat alım miktarının sınırlı ve türünün (kurubaklagil, meyve, karabuğday gibi yüksek posa içeren besinler) farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Metabolik inflamasyon ile ilişkili olarak diyet yağı ve endojen LPS arasındaki bağlantı araştırılmış ve yüksek yağlı beslenmenin inflamasyonu tetikleyerek kan LPS düzeylerini arttırdığı görülmüştür (Cani ve Delzenne, 2009). Mevcut kanıtlar, diyet yağının dolaşımdaki endotoksin konsantrasyonlarını artırdığını ve sonuçta ortaya çıkan postprandiyal endotokseminin, çeşitli metabolik hastalıkların gelişiminde rol oynayan düşük dereceli sistemik inflamasyona yol açtığını göstermektedir (Amarve ark., 2008; Candido ve ark., 2018; Canive ark., 2007). Bağırsak kaynaklı endotoksin ve akut endotoksemi, ateroskleroz, sepsis, obezite, tip 2 diyabet, Alzheimer ve MS gibi inflamasyonla ilişkili hastalıklar için zemin hazırlayan majör faktörler olarak kabul edilmektedir (Clemente-Postigo ve ark., 2019; Gomes ve ark., 2017; Kurita ve ark., 2020).

Yüksek yağlı bir diyetle beslenmenin (yani yağdan %45-60) bağırsak patojen bakteri türlerini ve miktarlarını ve bağırsak sağlığını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Özellikle, Bacteroidetes'te bir azalma ve hem Firmicutes hem de Proteobacteria'da bir artış belirlenmiştir (Graham ve ark., 2015; Hildebrandt ve ark., 2009). Mikrobiyota zenginliğinde (bakteri türü) azalma dahil olmak üzere, yüksek yağlı diyet disbiyozda rol oynamaktadır (Devkota ve ark., 2012; C Zhang ve ark., 2010). Bunlara ek olarak Enterobacteriaceae gibi LPS üreten bakterilerde artış ve/veya LPS baskılayıcı bakterilerde azalma (Bifidobacterium gibi LPS üreten bakterilerin sayısını azaltabilenler) olduğu bulunmuştur. Ayrıca, yüksek yağlı bir diyet, bağırsak bariyeri disfonksiyonu gibi epitelyal değişikliklere, daha yüksek bağırsak geçirgenliğine veya paraselüler geçirgenliğin aracılık ettiği doğrudan difüzyon yoluyla ya da şilomikron salgılanması sırasında enterositler tarafından absorpsiyon yoluyla bağırsaktan kan

dolaşımına yayılabilen artmış bir LPS translokasyonuna neden olmaktadır (Cani ve Delzenne, 2011; Ji ve ark., 2011; Laugerette ve ark., 2011; Moreira ve ark., 2012).

Farelerde yapılan bir çalışmada yüksek yağlı (%45) bir diyet ile beslenen farelerin %13 yağ içeren bir diyet ile beslenenlere göre plazma lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) düzeylerinin ve adipoz doku düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Hamilton ve ark., 2015). Sağlıklı bireylerde, tokluk plazma endotoksin konsantrasyonlarının, yüksek yağlı bir yemekten sonra (yağdan yaklaşık 380 kkal, toplam enerjinin %42'si) açlığa kıyasla ortalama %18 arttığı belirlenmiştir. LPS düzeyindeki artışın postprandiyal inflamasyona ve hastalıkların oluşumuna katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (Erridge ve ark., 2007). Benzer şekilde sağlıklı bireylerde yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı öğünün (~900 kkal) tokluk plazma LPS konsantrasyonlarını %70 oranında artırdığı bulunmuştur (Ghanim ve ark., 2009; Ghanim ve ark., 2010). Bunun aksine Laugerette ve ark. (2012) plazma endotoksemisini modüle etmede diyetteki yağ miktarının değil, yağın bileşiminin önemli olduğunu göstermişlerdir (Laugerette ve ark., 2012). Tüketilen yağın türünün (emülsiyona karşı serbest yağ) endotoksemi derecesini değiştirdiği ve diyet yağlarının bileşimini, yapısını ve kalitesini değiştirmenin sağlığı iyileştirebileceği bildirilmiştir (Laugerette ve ark., 2011). Bu sonuçlara göre kan LPS düzeylerinde yüksek yağlı beslenme kadar yağın türünün de etkili olabildiği söylenebilir. Tüketilen yağ asitlerinin türü (doymuş, Ω -3 çoklu doymamış, tekli doymamış) ve LPS sinyali arasında açık bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (Camargo ve ark., 2014; Lam ve ark., 2012).

Çoklu doymamış yağ aside olan Ω -3 yağ asidinin temel formu alfa-linolenik asit (18:3, Ω -3) olup diyetle alınması gerekir. Yağlı tohumlar ceviz, keten, kenevir, haşhaş, soya fasulyesi ve yağları bitkisel kaynakları olup, balıkta en iyi hayvansal kaynağıdır (örneğin somon, uskumru, ringa balığı ve sardalya). Eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5, Ω -3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6, Ω -3) olarak 2 formu vardır (Fetterman Jr ve Zdanowicz, 2009). DHA, kan-beyin bariyerini geçmekte ve araşidonik asit ile birlikte, nöronal hücre zarlarının önemli bir bileşeni olarak görev almaktadır (Lim ve Suzuki, 2000). EPA, prostaglandin I₃ ve E₃'e, tromboksan A₃ ve lökotrien B₅'e

dönüştürülebilir ve bu nedenle bir anti-inflamatuar ajan olarak görev yapan immünomodülatör kapasiteye sahiptir (Calder, 2002; Fetterman Jr ve Zdanowicz, 2009). PUFA'lar (özellikle DHA ve EPA) nöroprotektif etkiye sahiptir (Das, 2001, 2002; Lauritzen ve ark., 2000) ve IL-1, IL-2 ve TNF üretimini engellemektedirler (G Kumar ve ark., 1992; GS Kumar ve Das, 1994). Bunlara ek olarak hem EPA hem de DHA, hücrel inflamasyonu ve inflamatuvar ağrıyı azaltabilen resolvinler, koruyucular ve maresinler olarak adlandırılan yeni antiinflamatuvar biyoaktif moleküller oluşturabilmektedir (Hong ve Lu, 2013; Serhan ve ark., 2015; Z-Z Xu ve ark., 2010). EPA ve DHA'nın hücrel boyuttakilerinin yanı sıra, mikrobiyota üzerinde de çeşitli etkileri bulunmaktadır. Lipit raftları glikolipoproteinlerden ve kolesterolden zengin, içinde reseptör proteinleri bulunan zar bölgeleridir (JY Lee ve Hwang, 2006). Yalnızca sinyal iletiminde değil, aynı zamanda bakteri istilasında da önemli görevleri bulunmaktadır (Chapkin ve ark., 2009). T hücresi ve B hücresi modellerinde yapılan son çalışmalar, diyet yağ asitlerinin lipid raft yapısını ve işlevini değiştirdiğini göstermektedir. Ayrıca, DHA ve EPA gibi Ω -3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), raft mikro alanlarına yerleşerek lipid raftlarının moleküler bileşiminde ve düzeninde değişiklikler meydana getirebilmektedir (Kawai ve Akira, 2010; Sampath ve Ntambi, 2005). Sonuç olarak, Ω -3 PUFA'lar protein kümelenmesini ve hücrel işlevi değiştirmekte ve bu durum Ω -3 PUFA'nın immünosupresif ve antiinflamatuvar faydalarını açıklayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada Ω -6 yağ asidinden zengin diyetle beslenen farelerde yüksek seviyelerde metabolik endotoksemi ve düşük yoğunluklu inflamasyon belirlenirken, Ω -3 yağ asidinden zengin diyetle beslenenlerde metabolik endotoksemide önemli bir azalma ile birlikte LPS üretimi ve bağırsak geçirgenliğinin azaldığı bulunmuştur (Kaliannan ve ark., 2015). Bazı çalışmalar, Ω -3 yağ asitlerinin bağırsak geçirgenliğini azaltan Bifidobakterilerin sayısını artırarak ve bağırsak geçirgenliğini sistemik LPS düzeylerini arttıran ve endotoksemiye neden olan Enterobakterilerin sayısını azaltarak bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirebildiğini göstermiştir (Cani, Neyrinck, ve ark., 2007; Kaliannanve ark., 2015; Lamve ark., 2012). Bu çalışmada diyetle alınan yağ miktarı ve türlerinin kan LPS düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde sadece deney grubunun başlangıç Ω -3 alım miktarı ile serum LPS düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.24). 6 aylık glutensiz diyet uygulamasının

ardından bu etkinin görülmediği bulunmuştur. Bu durumun nedeni barsak mikrobiyotasını etkileyen faktörlerin çok çeşitli olmasıyla ilgili olabilir.

Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının ayrılmaz bir şekilde konakçı diyetiyle bağlantılı olduğunu göstermiştir (David ve ark., 2014; Wu ve ark., 2011), ve MS'de ise diyetin bağışıklık tepkilerini modüle etmek için mikrobiyotayı etkilediği öne sürülmüştür (Berer ve ark., 2018; Fan ve Zhang, 2019; Hirschberg ve ark., 2019). Posa ve Ω -3 yağ asitleri açısından zengin ve kırmızı et oranı düşük MS diyetlerinde, anti-inflamatuar bağışıklık tepkilerini artırmak için bağırsak mikrobiyotası ile faydalı bir şekilde etkileşime giren besinlerin sağlanması hedeflenmektedir (Ammar ve ark., 2021; Berer ve ark., 2018; Esposito ve ark., 2021). Diyet posası; bitki hücre duvarını oluşturan nişasta olmayan polisakkaritler, sindirilmeyen oligosakkaritler, lignin ve dirençli nişastadan oluşan bileşiklerdir. Çözünür (pektin gum musilaj) ve çözünmez (seluloz hemiseluloz, lignin) posa olarak 2 tipi vardır. Besinler belirli oranlarda hem çözünür hem çözünmez posa içermektedir. Çözünür posa kaynaklarına örnek olarak kurubaklagiller, bezelye, yulaf, elma, portakal ve havuç gibi birçok meyve ve sebze verilirken, çözünmez posa kaynaklarına örnek olarak tam buğday unundan yapılmış ürünler, buğday ve mısır kepeği, meyve kabukları ve kök sebzeler dahil (karnabahar, yeşil fasulye ve patates gibi) birçok sebze örnek verilebilir (Samur ve Mercangil, 2008). Diyet posasının LPS üzerine etkisini inceleyen müdahale çalışmaları çözünür posa kaynakları üzerine yoğunlaşmıştır. Oligofruktoz, bir molekül glukoz ve birkaç molekül fruktoz içeren bir oligosakkarittir ve birçok meyve ve sebze bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada obez ve fazla kilolu bireylere 21 g oligofruktoz kontrol grubuna ise maltodekstrin verilmiştir. 12 hafta sonunda deney grubunun kan LPS düzeyleri % 40 azalırken, kontrol grubunun LPS düzeylerinin %48 arttığı belirlenmiştir (Parnell ve ark., 2017). Benzer bir çalışmada tip 2 DM'li fazla kilolu veya obez olan bireyler alınmış, deney grubuna 8 hafta boyunca inülin ile zenginleştirilmiş oligofruktoz, kontrol grubuna maltodekstrin verilmiştir. Deney grubunun açlık plazma glukozu (19,2 mg/dL; %9,50), glukozile olmuş hemoglobin (%1,0; %8,40), interleukin-6 (1,3 pg/mL; %8,15), tümör nekroz faktörü- α (3,0 pg/mL; %19,80) ve plazma lipopolisakkarit (6,0 EU/mL;

%21,95) düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur (Dehghan ve ark., 2014).

Fazla kilolu bireylerde yapılan bir diğer çalışmada 15 gün süre ile deney grubuna 6, 12, 18g galaktooligosakkarit, kontrol grubuna ise glukoz şurubu verilmiştir. 15 gün sonunda doza bağlı olarak açlık skorlarında, plazma LPS düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun CRP düzeyleri deney grubuna göre çok daha yüksek bulunmuştur (Morel ve ark., 2015). Bu çalışmada da benzer şekilde deney grubunun 6. ay serum LPS düzeyleri ile çözünür posa alımları arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuştur (Çizelge 3.24) ($p<0,05$). Ek olarak deney grubunda LPS değerlerini etkileyen değişkenlerin sırası ile D vitamini, bel çevresi ölçümleri ve çözünür posa olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.27).

Makrobesin öğelerinin yetersiz veya fazla tüketiminin endotoksemiye ve kan LPS düzeylerini etkilediği bazı deneysel ve ön klinik kanıtlar ile gösterilmiştir. Mikrobesin öğelerinin optimalin altında alımının bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu, endotoksemiye ve konağın sonraki metabolizmasını etkileyebileceğini ileri sürmüştür (Brown, 2017). Bunlar arasından en çok çalışılanlar D vitamini, A, C ve E vitaminleri (antioksidan vitaminler) ile çinko ve magnezyum olsa da çalışma sayısı oldukça yetersizdir.

D vitamini ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki ile ilgili olarak, ortaya çıkan kanıtlar, D vitamininin mukozal geçirgenliği kontrol eden sıkı bağlantıları geliştirdiğini dolayısıyla bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumada önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Zhao ve ark., 2012). D vitamini eksikliği, bağırsak bariyerinin bozulmasına ve disbiyozu yol açmaktadır. D vitamini eksikliğinin bağırsakların endotoksinlere karşı geçirgenliğini artırarak metabolik endotoksemiye tetiklediği öne sürülmüştür (Lee ve Campbell, 2009). Yapılan bir başka çalışmada da deneysel D vitamini eksikliğinin mikrobiyomu değiştirdiği ve bağırsak bariyer bütünlüğünü azalttığı gösterilmiştir (Assa ve ark., 2014). İnce bağırsakta ve kolonda yüksek oranda eksprese edilen vitamin D reseptörünün VDR bağırsak

mikrobiyotasının kompozisyonunu düzenlediği ve eksikliğin disbiyozu neden olduğu bulunmuştur (Jin ve ark., 2015). Bir VDR nakavt fare modelinde VDR eksikliğin butirat üretiminin azalmasına yol açarak bağırsak disbiyozuna neden olduğu belirlenmiştir. Ek olarak bakteriyel ürün butirat uygulamasının bağırsak VDR ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur (Sun, 2016). VDR, bağırsak bariyer bütünlüğü üzerindeki etkilerinin yanı sıra, bağırsakta doğuştan gelen bağışıklık ve konak savunması üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Aynı zamanda kolorektal kansere karşı koruyucu etkileri vardır (Sun, 2017). Bu çalışma mikrobesein ögelerinin deney grubunun başlangıç ve 6. ay kan lipopolisakkarit düzeylerine bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Fakat regresyon analizi sonucunda modelde D vitamininin LPS değerlerini etkileyen değişkenler arasında olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.27). Kontrol grubunun başlangıç LPS düzeyleri ile diyetle alınan D vitaminleri düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Fakat bu etki 6. ayda görülmemektedir (Çizelge 3.25). D vitamininin temel kaynağı güneş olmasına rağmen diyetle alınan D vitamini sağlık açısından bir o kadar önemlidir (Holick, 2010). Lipopolisakkaritler birçok diyet faktöründen etkilendiği için, spesifik olarak hangi besin ögesinden etkilediğini belirlemek çok güçtür. Bu nedenle korelasyon testlerinde LPS ve D vitamini arasında ilişki bulunmazken oluşturulan regresyon analizi modelinde negatif yönlü bir etkisi olduğu görülmüştür.

Çinko eksikliğin gastrointestinal sistem sağlığını etkilediği ve sağlıklı bir gastrointestinal fonksiyonun sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Skrovanek ve ark., 2014). Çinko yetersizliğin, epitel hücrelerde sıkı bağlantı(tight junction) proteinlerini değiştirerek gastrointestinal epitelde hasara neden olduğu görülmüştür (Finamore ve ark., 2008). Başka bir çalışmada orta düzeyde, kısa süreli diyet çinko yetersizliğin bağırsak epitelinin bütünlüğünü azalttığı ve farelerde endotoksin tehdidine karşı bağışıklık tepkilerini değiştirdiği gösterilmiştir (Peterson ve ark., 2008). İnsan çalışmalarından elde edilen bazı ön kanıtlar, çinko takviyesinin tek başına veya entegre bir tedavinin parçası olarak, bağırsak geçirgenliğini ve dolaşımdaki endotoksinleri azaltabileceğini ileri sürmüştür (Maes ve ark., 2007; Sturniolo ve ark., 2001).

Bu konuda çalışılan bir diğer mineral magnezyumdur. Farelerde yapılan bir çalışmada magnezyum eksikliğinin, 2 gün içinde bağırsak bakterilerinde ve gastrointestinal sistemde ve sistemik inflamasyonda değişikliklere neden olduğu; bununla birlikte, 3 hafta sonra bağırsak bakterilerinde inflamatuvar yanıtı ortadan kaldıran adaptif değişiklikler meydana geldiği belirlenmiştir (Pachikian ve ark., 2010). Mikrobesein eksikliklerinin insanlarda metabolik endotoksemiye doğrudan etkilediğini söylemek zordur. Ancak önceki veriler, mikrobeseinlerin optimal olmayan alımlarının, bağırsak bakterilerinin bileşimini değiştirebileceğini, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü bozabileceğini ve endotoksinlere karşı immünolojik tepkileri etkileyebileceğini göstermiştir. Sayılan tüm nedenler, dolaşımdaki endotoksinlerde yükselmelere ve ardından metabolik etkilere katkıda bulunabilecek faktörlerdir (Darnton-Hill ve Mkpuru, 2015; ter Borg ve ark., 2015). Fakat mikrobesein öğelerinin endotoksemi üzerine etkileri konusunda kesin yargılara varılamamaktadır. Bu çalışmada da deney grubunda LPS ve diyetle mineral alımı arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda diyetle kalsiyum alımının artışının LPS düzeylerini arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.26). Fakat bu ilişkinin tesadüfi olduğu düşünülmektedir. Deney grubunun kalsiyum alımları kontrol grubuna göre daha yüksektir. Kalsiyum alımı LPS düzeylerini arttırsaydı deney grubunda da benzer sonuçların görülmesi beklenirdi. Kalsiyumun temel kaynağı süt ve süt ürünleridir. Bu ürünler yüksek oranda doymuş yağ içerir. Fakat doymuş yağ alımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış yoktur. Çalışma sonucunda da LPS ve doymuş yağ alımı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. SONUÇLAR

MS hastalarında glutensiz diyetin hastalıkla ilintili sakatlık durumu, yaşam kalitesi, gastrointesinal sistem, duygu durumları, yorgunluk, beslenme alışkanlıklarının, antropometrik ölçümlerinin ve lipopolisakkarit (LPS) düzeyi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanan bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Deney grubuna 6 ay süresince uygulanan glutensiz diyet tedavisinin EDSS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağladığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise değişiklik olmamıştır ($p>0,05$).

6 aylık diyet müdahalesinin ardından vücut yağ oranı (%) haricindeki diğer antropometrik ölçümlerde (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Deney grubunun başlangıç verilerine göre 6 aylık süreç içerisinde vücut ağırlığında, bel çevresinde, kalça çevresinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur. Benzer şekilde grupların zaman içerisindeki antropometrik ölçümlerdeki değişimleri değerlendirildiğinde diğerlerine ek olarak BKİ’de ve vücut yağ kütlesinde azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Deney grubunun başlangıçta %55,9’u normal BKİ ye sahipken 3. ayda bu değer %61,3, 6.ayda ise %69,0’dır($p<0,05$).

6 ay süresince uygulanan glutensiz diyetin MSQOL-54 ölçeğinin 2 ana grubu olan bileşik fiziksel ve bileşik mental sağlıkta iyileşme sağladığı belirlenmiştir. Buna

ek olarak cinsel sağlık haricinde diğer 12 alt grupta deney grubunda iyileşme olduğu görülmüştür.

GSRS  l ek sonuçlarına göre; Deney grubunun hazımsızlık, konstipasyon, abdominal ağrı, reflü bulgularının başlangıca göre 3. ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($p<0,01$). Kontrol grubunun ise hazımsızlık, konstipasyon bulguları başlangıca göre 3. ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterirken abdominal ağrı bulgularında azalma reflü bulgularında ise değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p<0,01$).

Glutensiz diyet uygulama süresi arttıkça GSRS toplam puanlarının düştüğü görülmüştür ($p<0,01$). Kontrol grubunda ise GSRS toplam puanlarının başlangıca göre 3. ve 6.ayda istatistiksel olarak artış belirlenmiştir ($p<0,01$).

DASS-21 göre depresyon puanları değerlendirildiğinde deney grubunun başlangıca göre 3. ve 6.ay puanlarının istatistiksel olarak azalma olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Her iki grubun anksiyete puanlarında 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,01$). Deney grubunun zaman içerisinde stres düzeylerinin azaldığı ($p<0,01$) ve deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Deney grubunun PUKÖ toplam puanlarının başlangıca göre 3. ve 6.ayda istatistiksel olarak azaldığı, uyku kalitelerinin iyileştiği tespit edilmiştir ($p<0,01$). Kontrol grubunda ise istatistiksel olarak değişim olmamıştır.

Glutensiz diyet uygulama süresi arttıkça uyku kalitelerinin iyileştiği görülmüştür ($p<0,01$).

6 aylık diyet müdahalesi sonucunda başlangıca göre deney grubunun FAS puanlarında anlamlı bir azalma olduğu ve kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Glutensiz diyet uygulama süresi arttıkça yorgunlukta

azalma olduğu saptanmıştır. Bunun aksine kontrol grubunda başlangıçta %44,4 bireyde, 3. ve 6.ayda % 25,9 bireyde yorgunluk olmadığı belirlenmiştir.

Deney grubunun günlük enerji alımlarının ve karbonhidrat alım miktarlarının glutensiz diyet tedavisi uygulanması ile azaldığı bu farkın başlangıç ve 6 ay değerlerinden kaynaklandığı görülmüştür ($p<0,05$). Benzer şekilde deney grubunun başlangıca göre günlük kolesterol alım miktarları azalırken kontrol grubunun arttığı belirlenmiştir ($p<0,01$).

Deney grubunun 6.aydaki A vitamini alım miktarlarının başlangıç ve 3.ay miktarlarına göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Deney grubunun kontrol grubuna göre günlük diyetlerinde daha yüksek miktarda K vitamini, B2 vitamini, B6 vitamini, Biotin ve C vitamini aldığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Glutensiz diyet tedavisi uygulanması ile deney grubunun kalsiyum ve potasyum alımlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Deney ve kontrol grubunun çoğunluğunun günlük diyetle yeterli düzeyde enerji ve makro besin ögelerini (omega 3 yağ asidi hariç) sağladığı görülmüştür ve istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durumun aksine hem kontrol hem de deney grubundaki bireylerin yaklaşık olarak tamamının (%93,6, %100) omega 3 yağ asidi alımının yetersiz olduğu belirlenmiştir.

Başlangıçta deney grubunun %63,0'ünün günlük diyetle yeterli düzeyde C vitamini ve kalsiyum alırken 6.ayda %92,6'sının yeterli düzeyde C vitamini ve kalsiyum aldığı bulunmuştur ($p<0,05$).

Deney grubuna 6 ay süresince uygulanan glutensiz diyet tedavisinin ardından başlangıç serum lipopolisakkarit düzeylerinde 6. aya göre azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik g r lmemiştir ($p>0,05$).

Deney grubunun başlangıç serum lipopolisakkarit düzeyleri ile bel ve kalça çevresi arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Deney grubunun başlangıç serum lipopolisakkarit düzeyleri ile omega 3 alımları arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Kontrol grubunun 6. ay verileri değerlendirildiğinde serum lipopolisakkarit düzeyi ile enerji ve karbonhidrat alımı arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$, $p<0,01$).

Deney ve kontrol grubunun başlangıç ve 6. ay serum lipopolisakkarit düzeyleri ile yağda ve suda eriyen vitamin alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p<0,05$).

Regresyon analizi sonucunda deney grubunun LPS değerlerini etkileyen değişkenlerin sırası ile D vitamini, bel çevresi ölçümleri ve çözünür posa olduğu, (modelde LPS değerlerinde meydana gelen değişimin %29'u açıklanmaktadır) kontrol grubunda LPS düzeyini ise alınan karbonhidrat miktarı etkilediği (modelde LPS değerlerinde meydana gelen değişimin %22'si açıklanmaktadır) belirlenmiştir.

5.2. ÖNERİLER

Glutensiz diyet uygulaması özellikle Türkiye gibi tahıl ağırlıklı beslenme tarzına sahip toplumlarda uygulanması çok güçtür. Bir de beslenme eğitimi ve bilgisi yetersizliği nedeniyle gluten içeren ürün tüketimi eklendiğinde glutensiz diyetin sürdürülebilirliği ciddi ölçüde azalmaktadır. Multiple Skleroz hastaları glutensiz diyet tedavisini uzun süre sürdürmekte zorlanmaktadır. Bu nedenle çalışmalar planlanırken hesaplanan örneklem sayısı yetersiz kalabilmektedir. Kayıplar göz önünde bulundurularak kişi sayısının belirlenmesi ve daha yüksek tutulması faydalı olacaktır.

Multiple Skleroz hastalarının tıbbi beslenme tedavisi konusunda literatür yetersizliği bu çalışmanın planlanması ve konun seçilmesinin temel nedenlerden biri olmasına rağmen çalışma sayısının sınırlılığı MS hastalarında glutensiz diyet tedavisinin etkisini açıklamayı güçleştirmektedir. Mevcut kanıtlara dayanarak, glutenin MS'de rol oynayıp oynamadığını söylemek henüz mümkün değil. Glutensiz diyet ile yapılan müdahalelerin MS'li hastalarda EDSS'yi, MRG'deki lezyon aktivitesini, algılanan yorgunluğu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak MS hastalarına glutensiz diyet ile ilgili önerilerde bulunulmadan önce, glutensiz diyetin MS hastalığının sonuçları üzerindeki etkilerini araştıran daha fazla müdahale çalışmasına ihtiyaç vardır.

Multiple Skleroz hastalarının nöromuskular tutulumları nedeniyle fiziksel aktivite düzeyleri azalabilmektedir. Yeterli enerji alımının ve harcanan enerjinin doğru şekilde belirlenebilmesi için hastaların fiziksel aktivite kayıtlarının tutulması önerilmektedir.

Multiple Skleroz hastalığı kadınlarda erkelere göre daha sık görülmektedir. Bu nedenle çalışmalar çoğunlukla kadınlarda planlanmıştır. Her iki cinsiyeti de içeren çalışmalar yapılabilir.

Multiple Sklerozun 3 klinik tipi bulunmaktadır. Bunların arasından en fazla çalışmaya konu olan RR MS'dir. Klinik tiplerinin beslenme tedavisini konu alan çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

Yapılan çalışmalar net bir şekilde MS ve çölyak hastalığı arasındaki herhangi bir korelasyonu desteklememektedir. Fakat sağlıklı bireylere kıyasla MS hastalarında tTG, gliadin ve glutene karşı antikorlarda artış ile ortaya çıkabilirler. Ancak buradaki kanıtlar tutarsızdır. Buna ek olarak disbiyozis bu hastalarda oluşması beklenen bir sorundur. Disbiyozis varlığını kanıtlayacak lipopolisakkarit, T hücreleri gibi parametrelere bakarak, in vivo veya in vitro çalışmalarla ihtiyaç vardır.



ÖZET

Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen otoimmün, inflamatuvar nörodejeneratif bir hastalık olup, son derece değişkendir. Kesin olmamakla birlikte glutenin MS hastalığının etiyolojisinde etkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu araştırmada, MS hastalarında glutensiz diyetin hastalıkla ilintili sakatlık durumu, yaşam kalitesi, gastrointestinal sistem, duyu durumları, yorgunluk ve serum lipopolisakkarit düzeyleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırmaya Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalına başvuran ve nöroloji uzmanı tarafından kesin MS tanısı konmuş, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçek (EDSS) puanı 7'nin altında olan, Çölyak hastası olmayan, 19 yaş ve üzeri, kadın, Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS) hastaları dahil edilmiştir. Çalışmaya kabul edilme kriterlerine uyan bireyler benzer yaş, cinsiyet ve sosyo-demografik özelliklere göre iki gruba ayrılmıştır. Deney grubuna glutensiz diyet uygulanmış, kontrol grubunun diyeti ise serbest bırakılmıştır. Hastalar 6 ay süre ile izlenmiştir. Kontrol ve deney grubundaki bireylerin besin tüketim durumunu değerlendirmek için çalışmanın başlangıcında, 3. ayda ve çalışmanın sonunda (6. ayda) besin tüketim kaydı alınmıştır. Ayrıca hastalara genel ve hastalık bilgilerini belirleyecek bir anket uygulanmış, antropometrik ölçümleri alınmış, Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL)-54, Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS), Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASÖ-21) Pittsburgh Uyku Ölçeği (PUKI), Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS) uygulanmıştır. Bireylerin lipopolisakkarit düzeylerini belirlemek amacı ile çalışmanın başlangıcında ve 6. ayda kan alınmıştır. Altı aylık glutensiz diyet tedavisinin ardından deney grubunda vücut yağ yüzdesi dışındaki diğer antropometrik ölçümlerde (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi) EDSS puanlarında azalma, yaşam kalitesinde artış, gastrointestinal sistem problemlerinde iyileşme, depresyon anksiyete ve strese azalma, uyku kalitesinde artış ve yorgunlukta azalma olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). İzlem süresince kontrol grubunun yaşam kalitesinde değişiklik olmadığı, gastrointestinal sistem problemlerinde artış, depresyon ve stres durumunda değişiklik olmadığı, anksiyete de ise azalma olduğu, uyku kalitesinde değişim olmadığı, yorgunluk düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir. Deney grubunun günlük enerji ve karbonhidrat alım miktarlarının glutensiz diyet tedavisi uygulanması ile azaldığı belirlenmiştir ($p<0,01$). Deney grubunun kontrol grubuna göre günlük diyetlerinde daha yüksek miktarda K, B2, B6 ve C vitamini ile Biotin ve aldığı saptanmıştır ($p<0,05$). Deney grubunun serum LPS düzeylerinde başlangıç değerlerine göre azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise farklılık belirlenmemiştir. Kontrol grubunun 6. ay verileri değerlendirildiğinde serum lipopolisakkarit düzeyi ile enerji ve karbonhidrat alımı arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$, $p<0,01$). Regresyon analizi sonucunda deney grubunun LPS değerlerini etkileyen değişkenlerin sırası ile D vitamini, bel çevresi ölçümleri ve çözünür posa olduğu, (modelde LPS değerlerinde meydana gelen değişimin %29'u açıklanmaktadır) kontrol grubunda LPS düzeyini ise alınan karbonhidrat miktarı etkilediği (modelde LPS değerlerinde meydana gelen değişimin %22'si açıklanmaktadır) belirlenmiştir. Sonuç olarak MS hastalarında glutensiz diyet tedavisinin ağırlık kontrolünde, EDSS puanlarında, yaşam kalitesinde, gastrointestinal sistem problemlerinde, depresyon anksiyete ve strese, uyku kalitesinde ve yorgunlukta etkili olduğu görülmüştür. Benzer şekilde glutensiz diyet tedavisinin serum lipopolisakkarit düzeylerinde

de azalma sağladığı belirlenmiştir. MS hastalarında 6 ay glutensiz diyet tedavisinin hastalığa özgü semptomları azaltmada etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Glutensiz Diyet, Lipopolisakkarit, Multiple Skleroz



SUMMARY

Determination of The Efficiency of Gluten-Free Diet Therapy in Patients with Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory neurodegenerative disease affecting the central nervous system and is highly variable. Although it is not certain, there are evidences showing that gluten is effective in the etiology of MS. The aim of this study was to evaluate the effects of gluten-free diet on disease-related disability, quality of life, gastrointestinal system, mood states, fatigue, and serum lipopolysaccharide levels in MS patients. The study included Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients who applied to Ege University Neurology Department and were diagnosed with MS by a neurologist, had an Extended Disability Status Scale (EDSS) score below 7, did not have Celiac disease, was 19 years or older, female. has been done. Individuals who met the inclusion criteria for the study were divided into two groups according to similar age, gender and socio-demographic characteristics. Gluten-free diet was applied to the experimental group, while the diet of the control group was released. The patients were followed for 6 months. In order to evaluate the food consumption status of the individuals in the control and experimental groups, food consumption records were taken at the beginning of the study, at the 3rd month and at the end of the study (6th month). In addition, a questionnaire was applied to the patients to determine their general and disease information, anthropometric measurements were taken, Multiple Sclerosis Quality of Life Scale (MSQOL)-54, Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), Depression, Anxiety and Stress Scale (DASO-21) Pittsburg Sleep Scale (PUKI), Fatigue Assesment Scale (FAS) was applied. In order to determine the lipopolysaccharide levels of the individuals, blood was drawn at the beginning of the study and at the 6th month. After six months of gluten-free diet treatment, decrease in EDSS scores, increase in quality of life, improvement in gastrointestinal system problems, depression and anxiety in other anthropometric measurements (body weight, BMI, waist circumference, hip circumference, body fat mass, lean body mass) in the experimental group other than body fat percentage. and decrease in stress, increase in sleep quality and decrease in fatigue ($p<0,05$). During the follow-up period, it was determined that there was no change in the quality of life of the control group, no increase in gastrointestinal system problems, no change in depression and stress, a decrease in anxiety, no change in sleep quality, and an increase in fatigue levels. It was determined that the daily energy and carbohydrate intakes of the experimental group decreased with the application of gluten-free diet treatment ($p<0,01$). It was determined that the experimental group received higher amounts of vitamin K, B2, B6 and C and Biotin in their daily diet compared to the control group ($p<0,05$). It was found that the serum LPS levels of the experimental group decreased compared to the initial values ($p<0,05$). No difference was found in the control group. When the 6th month data of the control group were evaluated, a negative correlation was found between serum lipopolysaccharide level and energy and carbohydrate intake ($p<0,05$, $p<0,01$). As a result of the regression analysis, it was determined that the variables affecting the LPS values of the experimental group were vitamin D, waist circumference measurements and soluble fiber, respectively (29% of the change in LPS values in the model is explained), while the LPS level in the control group was affected by the amount of carbohydrate intake (22% of the change in LPS values in the model is explained). In conclusion, gluten-free diet therapy was found to be effective in weight control, EDSS scores, quality of life, gastrointestinal system problems, depression, anxiety and stress, sleep quality

and fatigue in MS patients. Similarly, it was determined that gluten-free diet treatment also reduced serum lipopolysaccharide levels. It has been concluded that 6 months of gluten-free diet treatment can be effective in reducing disease-specific symptoms in MS patients.

Keywords: Gluten-Free Diet, Lipopolysaccharide, Multiple Sclerosis



KAYNAKLAR

- ABDOLLAHPOUR I, JAKIMOVSKI D, SHIVAPPA N, HÉBERT JR, VAHID F, NEDJAT S, MANSOURNIA MA, WEINSTOCK-GUTTMAN B. (2020). Dietary inflammatory index and risk of multiple sclerosis: findings from a large population-based incident case-control study. *Clinical Nutrition*, **36**:3402-3407
- ABDOLLAHPOUR I, NEDJAT S, MANSOURNIA MA, SAHRAIAN MA, KAUFMAN JS. (2018). Estimating the marginal causal effect of fish consumption during adolescence on multiple sclerosis: a population-based incident case-control study. *Neuroepidemiology*, **50**:111-118.
- AĞARGÜN MY, KARA H, ANLAR Ö (1996). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **7**:107-115
- AKKAD DA, LEE D-H, BRUCH K, HAGHIKIA A, EPPLEN JT, HOFFJAN S, LINKER RA. (2016). Multiple sclerosis in families: risk factors beyond known genetic polymorphisms. *neurogenetics*, **17**:131-135.
- ALAMMAR WA, ALBEESH FH, IBRAHIM LM, ALGINDAN YY, YAMANI LZ, KHATTAB RY. (2021). Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, **24**:569-579.
- ALEXANDRA T, KIM C, ESTEFANIA B, ELAINE R, PIERRE D, ISABELLE R. (2020). The effects of aging and disease duration on cognition in multiple sclerosis. *Brain and Cognition*, **146**:105650.
- ALPUA M. (2014). Multipl sklerozda oral tedavi seçenekleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **16**:28-32.
- ALTAMURA AC, BUOLI M, POZZOLI S. (2014). Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, **68**:21-36.
- AMAR J, BURCELIN R, RUIDAVETS JB, CANI PD, FAUVEL J, ALESSI MC, CHAMONTIN B, FERRIÈRES J. (2008). Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *The American journal of clinical nutrition*, **87**:1219-1223.
- AMATYA B, YOUNG J, KHAN F. (2018). Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*(12).
- AMTMANN D, BAMER AM, KIM J, CHUNG H, SALEM R. (2018). People with multiple sclerosis report significantly worse symptoms and health related quality of life than the US general population as measured by PROMIS and NeuroQoL outcome measures. *Disability and health journal*, **11**:99-107.
- ARMON-OMER A, WALDMAN C, SIMAAN N, NEUMAN H, TAMIR S, SHAHIEN R. (2019). New insights on the nutrition status and antioxidant capacity in multiple sclerosis patients. *Nutrients*, **11**:427.

- ASADOLLAHI S, FAKHRI M, HEIDARI K, ZANDIEH A, VAFABEE R, MANSOURI B. (2013). Cigarette smoking and associated risk of multiple sclerosis in the Iranian population. *Journal of Clinical Neuroscience*, **20**:1747-1750.
- ASCHERIO A, MUNGER KL, SIMON KC. (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, **9**:599-612.
- ASSA A, VONG L, PINNELL LJ, AVITZUR N, JOHNSON-HENRY KC, SHERMAN PM. (2014). Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. *The Journal of infectious diseases*, **210**:1296-1305.
- ATUK KAHRAMAN T, YILMAZ M, YETKIN MF, MIRZA M. (2021). The nutritional status of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients compared to that of healthy people: a Turkish hospital-based study. *Nutritional neuroscience*:1-9.
- AZAMI M, YEKTAKOOSHALI MH, SHOHANI M, KHORSHIDI A, MAHMUDI L. (2019). Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, **14**:e0214738.
- AZARY S, SCHREINER T, GRAVES J, WALDMAN A, BELMAN A, GUTTMAN BW, AEN G, TILLEMA J-M, MAR S, HART J. (2018). Contribution of dietary intake to relapse rate in early paediatric multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **89**:28-33.
- BÄÄRNHJELM M, OLSSON T, ALFREDSSON L. (2014). Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **20**:726-732.
- BACHMANN S, KESSELRING J. (1998). Multiple sclerosis and infectious childhood diseases. *Neuroepidemiology*, **17**:154-160.
- BALCER LJ. (2006). Optic neuritis. *New England Journal of Medicine*, **354**:1273-1280.
- BALCER LJ, MILLER DH, REINGOLD SC, COHEN JA. (2015). Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain*, **138**:11-27.
- BAMER A, JOHNSON K, AMTMANN D, KRAFT G. (2008). Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **14**:1127-1130.
- BATTON KA, AUSTIN CO, BRUNO KA, BURGER CD, SHAPIRO BP, FAIRWEATHER D. (2018). Sex differences in pulmonary arterial hypertension: role of infection and autoimmunity in the pathogenesis of disease. *Biology of sex differences*, **9**:1-14.
- BELBASIS L, BELLOU V, EVANGELOU E, IOANNIDIS JP, TZOULAKI I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*, **14**:263-273.
- BENLLOCH M, LÓPEZ-RODRÍGUEZ MM, CUERDA-BALLESTER M, DREHMER E, CARRERA S, CERON JJ, TVARIJONAVICIUTE A, CHIRIVELLA J, FERNÁNDEZ-GARCÍA D, DE LA RUBIA ORTÍ JE. (2019). Satiating effect of a ketogenic diet and its impact on muscle improvement and oxidation state in multiple sclerosis patients. *Nutrients*, **11**:1156.

BERER K, MARTÍNEZ I, WALKER A, KUNKEL B, SCHMITT-KOPPLIN P, WALTER J, KRISHNAMOORTHY G. (2018). Dietary non-fermentable fiber prevents autoimmune neurological disease by changing gut metabolic and immune status. *Scientific Reports*, **8**:1-12.

BIERNACKI T, SANDI D, FRICSKA-NAGY Z, KINCSES ZT, FÜVESI J, LACZKÓ R, KOKAS Z, KLIVÉNYI P, VÉCSEI L, BENCSIK K. (2020). Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. *Brain and Behavior*, **10**:e01598.

BIESIEKIERSKI JR. (2017). What is gluten? *Journal of gastroenterology and hepatology*, **32**:78-81.

BISHT B, DARLING WG, SHIVAPOUR ET, LUTGENDORF SK, SNETSELAAR LG, CHENARD CA, WAHLS TL. (2015a). Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, **5**:19.

BISHT B, DARLING WG, SHIVAPOUR ET, LUTGENDORF SK, SNETSELAAR LG, CHENARD CA, WAHLS TL. (2015b). Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, **5**:19-35.

BITARAFAN S, HARIRCHIAN M-H, NAFISSI S, SAHRAIAN M-A, TOGHA M, SIASSI F, SAEDISOMEOLIA A, ALIPOUR E, MOHAMMADPOUR N, CHAMARY M. (2014). Dietary intake of nutrients and its correlation with fatigue in multiple sclerosis patients. *Iranian journal of neurology*, **13**:28.

BITSCH A, BRÜCK W. (2002). Differentiation of multiple sclerosis subtypes. *CNS drugs*, **16**:405-418.

BJØRNEVIK K, CHITNIS T, ASCHERIO A, MUNGER KL. (2017). Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **23**:1830-1838.

BJØRNEVIK K, RIISE T, BENJAMINSEN E, CELIUS EG, DAHL OP, KAMPMAN MT, LØKEN-AMSRUD KI, MIDGARD R, MYHR K-M, TORKILDSEN Ø. (2017). Level of education and multiple sclerosis risk over a 50-year period: Registry-based sibling study. *Multiple Sclerosis Journal*, **23**:213-219.

BJØRNEVIK K, RIISE T, CORTESE M, HOLMØY T, KAMPMAN MT, MAGALHAES S, MYHR K-M, WOLFSON C, PUGLIATTI M. (2016). Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis Journal*, **22**(1):104-111.

BLACHER E, BASHIARDES S, SHAPIRO H, ROTHSCHILD D, MOR U, DORIBACHASH M, KLEIMEYER C, MORESI C, HARNIK Y, ZUR M. (2019). Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature*, **572**:474-480.

BOURRE J-M. (2006a). Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *Journal of nutrition health and aging*, **10**:377.

BOURRE J-M. (2006b). Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients. *Journal of nutrition health and aging*, **10**:386.

- BÖRÜ ÜT, BILGIÇ AB, TOKSOY CK, YILMAZ AY, TASDEMİR M, SENSÖZ NP, ÇAKMAK ÖÖ, DUMAN A, BÖLÜK C. (2018). Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, **14**:234.
- BÖRÜ ÜT, DUMAN A, KULUALP AŞ, GÜLER N, TAŞDEMİR M, YILMAZ Ü, ALP R, BÖLÜK C. (2018). Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. *Medicine*, **97**:e12856.
- BRALEY TJ, CHERVIN RD. (2010). Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*, **33**:1061-1067.
- BRALEY TJ, SEGAL BM, CHERVIN RD. (2014). Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **10**:155-162.
- BRANTON W, LU J, SURETTE M, HOLT R, LIND J, LAMAN J, POWER C. (2016). Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Scientific Reports*, **6**:1-10.
- BRENTON JN, GOLDMAN MD. (2016). A study of dietary modification: perceptions and attitudes of patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, **8**:54-57.
- BRIGGS FB, THOMPSON NR, CONWAY DS. (2019). Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, **30**:9-16.
- BROMLEY L, HORVATH PJ, BENNETT SE, WEINSTOCK-GUTTMAN B, RAY AD. (2019). Impact of nutritional intake on function in people with mild-to-moderate multiple sclerosis. *International journal of MS care*, **21**:1-9.
- BRØNNUM-HANSEN H, KOCH-HENRIKSEN N, STENAGER E. (2004). Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, **127**:844-850.
- BROWN BI. (2017). Nutritional management of metabolic endotoxemia: a clinical review. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, **23**:42-54.
- BURBERRY A, WELLS MF, LIMONE F, COUTO A, SMITH KS, KEANEY J, GILLET G, VAN GASTEL N, WANG J-Y, PIETILAINEN O. (2020). C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria. *Nature*, **582**:89-94.
- BURGOS R, BRETÓN I, CEREDA E, DESPORT JC, DZIEWAS R, GENTON L, GOMES F, JÉSUS P, LEISCHKER A, MUSCARITOLI M. (2018). ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition*, **37**:354-396.
- BUYSSE DJ, REYNOLDS III CF, MONK TH, HOCH CC, YEAGER AL, KUPFER DJ. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, **14**:331-338.
- BÜYÜKÖZTÜRK Ş. (2011). Veri Analizi El Kitabı. Pegem Akademi, Ankara. s.:40
- CALDER PC. (2002). Dietary modification of inflammation with lipids. *Proceedings of the Nutrition Society*, **61**:345-358.
- CALDER PC. (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American journal of clinical nutrition*, **83**:1505-1519.

CAMARGO A, RANGEL-ZUÑIGA OA, HARO C, MEZA-MIRANDA ER, PEÑA-ORIHUELA P, MENESES ME, MARIN C, YUBERO-SERRANO EM, PEREZ-MARTINEZ P, DELGADO-LISTA J. (2014). Olive oil phenolic compounds decrease the postprandial inflammatory response by reducing postprandial plasma lipopolysaccharide levels. *Food Chemistry*, **162**:161-171.

CANDIDO TLN, ALFENAS RdCG, BRESSAN J. (2018). Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutricion hospitalaria*.

CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA, POGGI M, KNAUF C, BASTELICA D, NEYRINCK AM, FAVA F, TUOHY KM, CHABO C. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, **56**:1761-1772.

CANI PD, DELZENNE NM. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current pharmaceutical design*, **15**:1546-1558.

CANI PD, DELZENNE NM. (2011). The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & therapeutics*, **130**:202-212.

CANI PD, NEYRINCK AM, FAVA F, KNAUF C, BURCELIN RG, TUOHY KM, GIBSON G, DELZENNE NM. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, **50**:2374-2383.

CANI PD, DELZENNE NM (2010). Gut Microbiota, Diet, Endotoxemia, and Diseases. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

CARUSO R, PALLONE F, STASI E, ROMEO S, MONTELEONE G. (2013). Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Annals of medicine*, **45**:522-531.

CHALAH MA, RIACHI N, AHDAB R, CRÉANGE A, LEFAUCHEUR J-P, AYACHE SS. (2015). Fatigue in multiple sclerosis: neural correlates and the role of non-invasive brain stimulation. *Frontiers in cellular neuroscience*, **9**:460.

CHAPKIN RS, KIM W, LUPTON JR, MCMURRAY DN. (2009). Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, **81**:187-191.

CHEN J, CHIA N, KALARI KR, YAO JZ, NOVOTNA M, SOLDAN MMP, LUCKEY DH, MARIETTA EV, JERALDO PR, CHEN X. (2016). Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*, **6**:1-10.

CLEMENTE-POSTIGO M, OLIVA-OLIVERA W, COIN-ARAGÜEZ L, RAMOS-MOLINA B, GIRALDEZ-PEREZ RM, LHAMYANI S, ALCAIDE-TORRES J, PEREZ-MARTINEZ P, EL BEKAY R, CARDONA F. (2019). Metabolic endotoxemia promotes adipose dysfunction and inflammation in human obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **316**:319-332.

COE S, TEKTONIDIS T, COVERDALE C, PENNY S, COLLETT J, CHU B, IZADI H, MIDDLETON R, DAWES H. (2020). A cross sectional assessment of nutrient intake and the association of the inflammatory properties of nutrients and foods with symptom severity, in a large cohort from the UK Multiple Sclerosis Registry. *Nutrition Research*.

COE S, TEKTONIDIS TG, COVERDALE C, PENNY S, COLLETT J, CHU BT, IZADI H, MIDDLETON R, DAWES H. (2021). A cross sectional assessment of nutrient intake and the association of the inflammatory properties of nutrients and foods with symptom severity in a large cohort from the UK Multiple Sclerosis Registry. *Nutrition Research*, **85**:31-39.

COLLABORATION NRF. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The Lancet*, **387**:1377-1396.

COMPSTON A, COLES A. (2008). Multiple sclerosis, en revista *The Lancet*, 372: 502-1517: 10.1016/S0140-6736 (08) 61620-7: PMID.

CONFAVREUX C, VUKUSIC S, MOREAU T, ADELEINE P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, **343**:1430-1438.

CORDEAU D, COURTOIS F. (2014). Sexual disorders in women with MS: assessment and management. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, **57**:337-347.

CORREALE J, GAITAN M. (2015). Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection. *Acta neurologica scandinavica*, **132**:46-55.

CRYAN JF, DINAN TG. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, **13**:701-712.

D'HOOOGHE MB, NAGELS G, DE KEYSER J, HAENTJENS P. (2013). Self-reported health promotion and disability progression in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, **325(1-2)**:120-126.

DALGAS U, STENAGER E, JAKOBSEN J, PETERSEN T, HANSEN H, KNUDSEN C, OVERGAARD K, INGEMANN-HANSEN T. (2010). Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis Journal*, **16**:480-490.

DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIET B, VERBEKE K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, **16**:461-478.

DARNTON-HILL I, MKPARU UC. (2015). Micronutrients in pregnancy in low-and middle-income countries. *Nutrients*, **7**:1744-1768.

DAS U. (2001). Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*, **17**:953-966.

DAS U. (2002). The lipids that matter from infant nutrition to insulin resistance. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, **67**:1-12.

DAVID LA, MAURICE CF, CARMODY RN, GOOTENBERG DB, BUTTON JE, WOLFE BE, LING AV, DEVLIN AS, VARMA Y, FISCHBACH MA. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, **505**:559-563.

DE JONG AJ, KLOPPENBURG M, TOES RE, IOAN-FACSINAY A. (2014). Fatty acids, lipid mediators, and T-cell function. *Frontiers in immunology*, **5**:483.

DE L, DE T. (2021). Nutrient rich foods in human diet as immunity boosters. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **10**:197-206.

DE MEDEIROS RIMKUS C, AVOLIO IMB, MIOTTO EC, PEREIRA SA, MENDES MF, CALLEGARO D, DA COSTA LEITE C. (2018). The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, **22**:41-48.

DEHGHAN P, GARGARI BP, JAFAR-ABADI MA. (2014). Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition*, **30**:418-423.

DEVKOTA S, WANG Y, MUSCH MW, LEONE V, FEHLNER-PEACH H, NADIMPALLI A, ANTONOPOULOS DA, JABRI B, CHANG EB. (2012). Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10^{-/-} mice. *Nature*, **487**:104-108.

DUDDY M, NIINO M, ADATIA F, HEBERT S, FREEDMAN M, ATKINS H, KIM HJ, BAR-OR A. (2007). Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *The Journal of Immunology*, **178**:6092-6099.

EBERS G, SADOVNICK A, DYMENT D, YEE I, WILLER C, RISCH N. (2004). Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *The Lancet*, **363**:1773-1774.

EDEM D. (2009). Vitamin A: a review. *Asian Journal of Clinical Nutrition*, **1**:65-82.

EFENDI H, KUŞÇU D. (2018) Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Galenos Yayınevi, İstanbul s.:15.

ENGELI S, FELDPAUSCH M, GORZELNIAK K, HARTWIG F, HEINTZE U, JANKE J, MÖHLIG M, PFEIFFER AF, LUFT FC, SHARMA AM. (2003). Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*, **52**:942-947.

ERRIDGE C, ATTINA T, SPICKETT CM, WEBB DJ. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *The American journal of clinical nutrition*, **86**:1286-1292.

ESPOSITO S, BONAVIDA S, SPARACO M, GALLO A, TEDESCHI G. (2018). The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutritional neuroscience*, **21**:377-390.

ESPOSITO S, SPARACO M, MANISCALCO G, SIGNORIELLO E, LANZILLO R, RUSSO C, CARMISCIANO L, CEPPARULO S, LAVORGNA L, GALLO A. (2020). Lifestyle and mediterranean diet adherence in a cohort of southern italian patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*:102636.

ESPOSITO S, SPARACO M, MANISCALCO G, SIGNORIELLO E, LANZILLO R, RUSSO C, CARMISCIANO L, CEPPARULO S, LAVORGNA L, GALLO A. (2021). Lifestyle and Mediterranean diet adherence in a cohort of Southern Italian patients with Multiple Sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, **47**:102636.

EVANS E, PICCIO L, CROSS AH. (2018). Use of vitamins and dietary supplements by patients with multiple sclerosis: a review. *JAMA neurology*, **75**:1013-1021.

- EYLES DW, SMITH S, KINOBE R, HEWISON M, MCGRATH JJ. (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, **29**:21-30.
- FAHIM M, ZADEH AR, SHOURESHI P, GHADIMI K, CHESHMAVAR M, SHEIKHINIA N, AFZALI M. (2020). Alcohol and multiple sclerosis: an immune system-based review. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, **12**:58.
- FAN Y, ZHANG J. (2019). Dietary modulation of intestinal microbiota: future opportunities in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Frontiers in microbiology*, **10**:740.
- FASANO A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*, **91**:151-175.
- FERNANDEZ-MENDOZA J, BAKER JH, VGONTZAS AN, GAINES J, LIAO D, BIXLER EO. (2017). Insomnia symptoms with objective short sleep duration are associated with systemic inflammation in adolescents. *Brain, behavior, and immunity*, **61**:110-116.
- FERNÁNDEZ Ó, ÁLVAREZ-CERMEÑO JC, ARROYO-GONZÁLEZ R, BRIEVA L, CALLES-HERNÁNDEZ MC, CASANOVA-ESTRUCH B, COMABELLA M, DE LAS HERAS V, GARCÍA-MERINO JA, HERNÁNDEZ-PÉREZ MA. (2012). Review of the novelties presented at the 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)(I). *Revista de neurologia*, **54**:677-691.
- FETTERMAN JR JW, ZDANOWICZ MM. (2009). Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **66**:1169-1179.
- FINAMORE A, MASSIMI M, CONTI DEVIRGILIIS L, MENGHERI E. (2008). Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*, **138**:1664-1670.
- FITZGERALD K. (2018). Diet and disease modification in multiple sclerosis: A nutritional epidemiology perspective: BMJ Publishing Group Ltd.
- FITZGERALD KC, MUNGER KL, KÖCHERT K, ARNASON BG, COMI G, COOK S, GOODIN DS, FILIPPI M, HARTUNG H-P, JEFFERY DR. (2015). Association of vitamin D levels with multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon beta-1b. *JAMA neurology*, **72**:1458-1465.
- FITZGERALD KC, TYRY T, SALTER A, COFIELD SS, CUTTER G, FOX R, MARRIE RA. (2018a). Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology*, **90**:1-11.
- FITZGERALD KC, TYRY T, SALTER A, COFIELD SS, CUTTER G, FOX RJ, MARRIE RA. (2018b). A survey of dietary characteristics in a large population of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, **22**:12-18.
- FLOAM S, SIMPSON N, NEMETH E, SCOTT-SUTHERLAND J, GAUTAM S, HAACK M. (2015). Sleep characteristics as predictor variables of stress systems markers in insomnia disorder. *Journal of Sleep Research*, **24**:296-304.

FOLEY PL, VESTERINEN HM, LAIRD BJ, SENA ES, COLVIN LA, CHANDRAN S, MACLEOD MR, FALLON MT. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *PAIN®*, **154**:632-642.

FROHMAN EM, RACKE MK, RAINE CS. (2006). Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, **354**:942-955.

GALLAI V, SARCHIELLI P, TREQUATTRINI A, FRANCESCHINI M, FLORIDI A, FIRENZE C, ALBERTI A, DI BENEDETTO D, STRAGLIOTTO E. (1995). Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of neuroimmunology*, **56**:143-153.

GANDHI R, LARONI A, WEINER HL. (2010). Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, **221**:7-14.

GARLAND SN, SCURREY SR, PLOUGHMAN M. (2017). Factors associated with poor sleep in older adults with multiple sclerosis. *International journal of behavioral medicine*, **24**:937-945.

GELFAND JM (2014). Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. In: Goodin DS (ed) *Handbook of clinical neurology*, Elsevier, Amsterdam. vol 122, Bölüm:12, s.:269–290.

GHADIRIAN P, DADGOSTAR B, AZANI R, MAISONNEUVE P. (2001). A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Canadian journal of public health*, **92(4)**:281-285.

GHADIRIAN P, JAIN M, DUCIC S, SHATENSTEIN B, MORISSET R. (1998). Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *International journal of epidemiology*, **27**:845-852.

GHANIM H, ABUAYSHEH S, SIA CL, KORZENIEWSKI K, CHAUDHURI A, FERNANDEZ-REAL JM, DANDONA P. (2009). Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes care*, **32**:2281-2287.

GHANIM H, SIA CL, UPADHYAY M, KORZENIEWSKI K, VISWANATHAN P, ABUAYSHEH S, MOHANTY P, DANDONA P. (2010). Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *The American journal of clinical nutrition*, **91**:940-949.

GOLD R, MONTALBAN X, HAGHIKIA A. (2020). Multiple sclerosis and nutrition: back to the future? : SAGE Publications Sage UK: London, England.

GOLDBERG P. (1974). Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence: (A viewpoint) part 2. biochemical and genetic factors. *International Journal of Environmental Studies*, **6**:121-129.

GOMES JMG, DE ASSIS COSTA J, ALFENAS RdCG. (2017). Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*, **68**:133-144.

GRAHAM C, MULLEN A, WHELAN K. (2015). Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. *Nutrition reviews*, **73**:376-385.

GRIMSTAD T, BERGE RK, BOHOV P, SKORVE J, GØRANSSON L, OMDAL R, AASPRONG OG, HAUGEN M, MELTZER HM, HAUSKEN T. (2011). Salmon diet in patients with active ulcerative colitis reduced the simple clinical colitis activity index and increased the anti-inflammatory fatty acid index—a pilot study. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, **71**:68-73.

GROSSMAN P, KAPPOS L, GENSICKE H, D'SOUZA M, MOHR DC, PENNER IK, STEINER C. (2010). MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*, **75**:1141-1149.

GUAN X-L, WANG H, HUANG H-S, MENG L. (2015). Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, **36**:671-681.

GUARNER F. (2007). Hygiene, microbial diversity and immune regulation. *Current opinion in gastroenterology*, **23**:667-672.

HADER WJ, YEE IM. (2007). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology*, **69**:1224-1229.

HADGKISS EJ, JELINEK GA, WEILAND TJ, PEREIRA NG, MARCK CH, VAN DER MEER DM. (2015). The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutritional neuroscience*, **18**:125-136.

HALAWANI AT, ZEIDAN ZA, KAREEM AM, ALHARTHI AA, ALMALKI HA. (2018). Sociodemographic, environmental and lifestyle risk factors for multiple sclerosis development in the Western region of Saudi Arabia: A matched case control study. *Saudi medical journal*, **39**:808.

HALLERT C, GRANT C, GREHN S, GRÄNNÖ C, HULTÉN S, MIDHAGEN G, STRÖM M, SVENSSON H, VALDIMARSSON T. (2002). Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, **16**:1333-1339.

HALPER J. (2008). Comprehensive care in multiple sclerosis—a patient-centred approach. *European Neurological Review*, **3**:72-74.

HAMILTON MK, BOUDRY G, LEMAY DG, RAYBOULD HE. (2015). Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **308**(10):G840-G851.

HANDEL AE, WILLIAMSON AJ, DISANTO G, HANDUNNETTHI L, GIOVANNONI G, RAMAGOPALAN SV. (2010). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS one*, **5**:e12496.

HANSEN CHF, KRYCH Ł, BUSCHARD K, METZDORFF SB, NELLEMAN C, HANSEN LH, NIELSEN DS, FRØKIÆR H, SKOV S, HANSEN AK. (2014). A maternal gluten-free diet reduces inflammation and diabetes incidence in the offspring of NOD mice. *Diabetes*, **63**:2821-2832.

HASELKORN J, RICHER CB, WELCH DF. (2005). Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med*, **28**:167-199.

HAYES CE, CANTORNA MT, DELUCA HF. (1997). Vitamin D and multiple sclerosis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **216**:21-27.

HAYRAN M, HAYRAN M. (2011). Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. (1 st.), Omega Araştırma, Ankara. s.:35-48

HEDSTRÖM A, ALFREDSSON L, OLSSON T. (2016). Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility. *Current opinion in neurology*, **29**:293-298.

HEDSTRÖM AK, HILLERT J, OLSSON T, ALFREDSSON L. (2013). Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *European journal of epidemiology*, **28**:867-874.

HEDSTRÖM AK, HILLERT J, OLSSON T, ALFREDSSON L. (2014). Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA neurology*, **71**:300-305.

HEDSTRÖM AK, OLSSON T, ALFREDSSON L. (2012). High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis Journal*, **18**:1334-1336.

HERFARTH HH, MARTIN CF, SANDLER RS, KAPPELMAN MD, LONG MD. (2014). Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, **20**(7):1194-1197.

HERNANDEZ-LAHOZ C, RODRIGO L, RODRIGUEZ S, SANTAMARTA E, LOPEZ-LARREA C. (2007). Favourable clinical and mri evolution of a patient with multiple sclerosis and coeliac disease, treated with a gluten-free diet: P2466. *European journal of neurology*, **14**:279. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01943.x>.

HERNANDEZ-LAHOZ C, RODRIGO L, TUNON A, FUENTES D, RODRIGUEZ S, FERNANDEZ-MORERA J, LOPEZ-VAZQUEZ A, LOPEZ-LARREA C, FERNANDEZ J. (2006). Clinical response to a gluten-free diet in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology*. **13**:233-234

HERSOU L-G, MØLLER P, LOFT S. (2018). Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutrition research reviews*, **31**:153-163.

HEWSON D, PHILLIPS M, SIMPSON K, DRURY P, CRAWFORD M. (1984). Food intake in multiple sclerosis. *Human nutrition. Applied nutrition*, **38**:355-367.

HILDEBRANDT MA, HOFFMANN C, SHERRILL-MIX SA, KEILBAUGH SA, HAMADY M, CHEN YY, KNIGHT R, AHIMA RS, BUSHMAN F, WU GD. (2009). High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, **137**:1716-1724. e1712.

HINDS JP, EIDELMAN BH, WALD A. (1990). Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis: a population survey. *Gastroenterology*, **98**:1538-1542.

HIRSCHBERG S, GISEVIUS B, DUSCHA A, HAGHIKIA A. (2019). Implications of diet and the gut microbiome in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*, **20**:3109.

HO S-L, ALAPPAT L, AWAD AB. (2012). Vitamin D and multiple sclerosis. *Critical reviews in food science and nutrition*, **52**:980-987.

HOARE S, LITHANDER F, VAN DER MEI I, PONSONBY A-L, LUCAS R, GROUP AI. (2016). Higher intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with a decreased risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination: Results from the Ausimmune Study. *Multiple Sclerosis Journal*, **22**:884-892.

HOLICK MF. (2010). Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D *Vitamin D* (pp. 3-33): Springer.

HOLMES G, CATASSI C, FASANO A. (2009). *Fast facts: celiac disease*: Karger Medical and Scientific Publishers.

HONG S, LU Y. (2013). Omega-3 fatty acid-derived resolvins and protectins in inflammation resolution and leukocyte functions: targeting novel lipid mediator pathways in mitigation of acute kidney injury. *Frontiers in Immunology*, **4**:13.

HOUBEN A, HÖCHSTÖTTER A, BECKER T. (2012). Possibilities to increase the quality in gluten-free bread production: an overview. *European Food Research and Technology*, **235**(2):195-208.

HOUZEN H, KONDO K, HORIUCHI K, NIINO M. (2018). Consistent increase in the prevalence and female ratio of multiple sclerosis over 15 years in northern Japan. *European journal of neurology*, **25**:334-339.

HRNCIR T, STEPANKOVA R, KOZAKOVA H, HUDCOVIC T, TLASKALOVA-HOGENOVA H. (2008). Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC immunology*, **9**:1-11.

HUGHES AJ, DUNN KM, CHAFFEE T. (2018). Sleep disturbance and cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *Current neurology and neuroscience reports*, **18**:1-9.

IRISH AK, ERICKSON CM, WAHLS TL, SNETSELAAR LG, DARLING WG. (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*, **7**:1.

IRWIN MR, OLMSTEAD R, CARROLL JE. (2016). Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biological psychiatry*, **80**:40-52.

IVASHYNKA A, COPETTI M, NALDI P, D'ALFONSO S, LEONE MA. (2019). The impact of lifetime alcohol and cigarette smoking loads on multiple sclerosis severity. *Frontiers in neurology*, **10**:866.

JAGANNATH VA, FILIPPINI G, DI PIETRANTONJ C, ASOKAN G, ROBAK EW, WHAMOND L, ROBINSON SA. (2018). Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*(9).

JAGGI AS, SINGH N. (2011). Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain research*, **1381**:187-201.

JAMES MW, SCOTT BB. (2001). Coeliac disease: the cause of the various associated disorders? *European journal of gastroenterology & hepatology*, **13**:1119-1121.

JANGI S, GANDHI R, COX LM, LI N, VON GLEHN F, YAN R, PATEL B, MAZZOLA MA, LIU S, GLANZ BL. (2016). Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature communications*, **7**:1-11.

JELINKOVA L, TUCKOVÁ L, CINOVA J, FLEGELOVÁ Z, TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ H. (2004). Gliadin stimulates human monocytes to production of IL-8 and TNF- α through a mechanism involving NF- κ B. *FEBS letters*, **571**:81-85.

JI Y, SAKATA Y, TSO P. (2011). Nutrient-induced inflammation in the intestine. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, **14**:315.

JIN D, WU S, ZHANG Y-g, LU R, XIA Y, DONG H, SUN J. (2015). Lack of vitamin D receptor causes dysbiosis and changes the functions of the murine intestinal microbiome. *Clinical therapeutics*, **37**:996-1009. e1007.

JOHNSON S. (2000). The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis. *Medical hypotheses*, **55**:239-241.

JOHNSON S, SEABORN C, DEERY K, PETERS R. (2012). The Effects of Gluten and Dairy Intake on Multiple Sclerosis Symptoms. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **112**:A39.

JUN-O'CONNELL AH, BUTALA A, MORALES IB, HENNINGER N, DELIGIANNIDIS KM, BYATT N, IONETE C. (2017). The prevalence of bipolar disorders and association with quality of life in a cohort of patients with multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, **29**:45-51.

KAKAR S, NEHRA V, MURRAY JA, DAYHARSH GA, BURGART LJ. (2003). Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *The American journal of gastroenterology*, **98**(9):2027-2033.

KALIANNAN K, WANG B, LI X-Y, KIM K-J, KANG JX. (2015). A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Scientific Reports*, **5**:1-17.

KAMINSKA M, KIMOFF R, SCHWARTZMAN K, TROJAN D. (2011). Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction. *Journal of the neurological sciences*, **302**:7-13.

KASPER LH, SHOEMAKER J. (2010). Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*, **74**:2-8.

KAWAI T, AKIRA S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, **11**:373-384.

KEMP DM. (2013). Does chronic low-grade endotoxemia define susceptibility of obese humans to insulin resistance via dietary effects on gut microbiota? *Adipocyte*, **2**:188-190.

KENNER M, MENON U, ELLIOTT DG. (2007). Multiple sclerosis as a painful disease. *International review of neurobiology*, **79**:303-321.

KESSLER TM, FOWLER CJ, PANICKER JN. (2009). Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, **9**:341-350.

KISTER I, CHAMOT E, SALTER AR, CUTTER GR, BACON TE, HERBERT J. (2013). Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology*, **80**:1018-1024.

KOCH-HENRIKSEN N, SØRENSEN PS. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*, **9**:520-532.

KOUCHAKI E, SALEHI M, SHARIF MR, NIKOUEINEJAD H, AKBARI H. (2014). Numerical status of CD4+ CD25+ FoxP3+ and CD8+ CD28-regulatory T cells in multiple sclerosis. *Iranian journal of basic medical sciences*, **17**:250.

KÖKSAL E, KÜÇÜKERDÖNMEZ Ö. (2008). Şişmanlığı Saptamada Güncel Yaklaşımlar. Baysal, A. ve Baş M. (Ed). Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi. İstanbul: Ekspres Baskı s.: 35-70

KRUPP L. (2006). Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **12**:367.

KUMAR G, DAS U, KUMAR K, MADHAVI N, DAS N. (1992). TAN BKH: Effect of N-6 and N-3 fatty-acids on the proliferation of human-lymphocytes and their secretion of TNF-alpha and IL-2 in vitro. *Nutr Res*, **12**:815-823.

KUMAR GS, DAS U. (1994). Effect of prostaglandins and their precursors on the proliferation of human lymphocytes and their secretion of tumor necrosis factor and various interleukins. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **50(6)**:331-334.

KUPPER C. (2005). Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*, **128**:121-127.

KURITA N, YAMASHIRO K, KUROKI T, TANAKA R, URABE T, UENO Y, MIYAMOTO N, TAKANASHI M, SHIMURA H, INABA T. (2020). Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **40**:2505-2520.

KUWAHARA A, MATSUDA K, KUWAHARA Y, ASANO S, INUI T, MARUNAKA Y. (2020). Microbiota-gut-brain axis: Enteroendocrine cells and the enteric nervous system form an interface between the microbiota and the central nervous system. *Biomedical Research*, **41**:199-216.

LAM YY, HA CW, CAMPBELL CR, MITCHELL AJ, DINUDOM A, OSCARSSON J, COOK DI, HUNT NH, CATERSON ID, HOLMES AJ. (2012). Increased gut permeability

and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PloS one*, **7**:e34233.

LANGER-GOULD A, BRARA SM, BEABER BE, KOEBNICK C. (2013). Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, **80**:548-552.

LAROCCA NG. (2011). Impact of walking impairment in multiple sclerosis. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*, **4**:189-201.

LARRETXI I, SIMON E, BENJUMEA L, MIRANDA J, BUSTAMANTE M, LASA A, EIZAGUIRRE F, CHURRUCA I. (2019). Gluten-free-rendered products contribute to imbalanced diets in children and adolescents with celiac disease. *European journal of nutrition*, **58**:775-783.

LAUER K. (1994). The risk of multiple sclerosis in the USA in relation to sociogeographic features: a factor-analytic study. *Journal of clinical epidemiology*, **47**:43-48.

LAUGERETTE F, FURET J-P, DEBARD C, DAIRA P, LOIZON E, GÉLOËN A, SOULAGE CO, SIMONET C, LEFILS-LACOURTABLAISE J, BERNOUD-HUBAC N. (2012). Oil composition of high-fat diet affects metabolic inflammation differently in connection with endotoxin receptors in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **302**:374-386.

LAUGERETTE F, VORS C, GÉLOËN A, CHAUVIN M-A, SOULAGE C, LAMBERT-PORCHERON S, PERETTI N, ALLIGIER M, BURCELIN R, LAVILLE M. (2011). Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *The Journal of nutritional biochemistry*, **22**:53-59.

LAURITZEN I, BLONDEAU N, HEURTEAUX C, WIDMANN C, ROMEY G, LAZDUNSKI M. (2000). Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *The EMBO journal*, **19**:1784-1793.

LEARY S, PORTER B, THOMPSON A. (2005). Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgraduate Medical Journal*, **81**:302-308.

LEE JY, HWANG DH. (2006). The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Molecules & Cells (Springer Science & Business Media BV)*, **21**(2).

LEE P, CAMPBELL LV. (2009). Vitamin D deficiency: the invisible accomplice of metabolic endotoxemia? *Current pharmaceutical design*, **15**:2751-2758.

LEE S, KWAK H-B. (2014). Effects of interventions on adiponectin and adiponectin receptors. *Journal of exercise rehabilitation*, **10**:60.

LEIBOVITCH EC, JACOBSON S. (2014). Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Current opinion in virology*, **9**:127-133.

LEONG EM, SEMPLE SJ, ANGLE Y M, SIEBERT W, PETKOV J, MCKINNON RA. (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**:216-223.

- LERDAL A, GULOWSEN CELIUS E, KRUPP L, DAHL AA. (2007). A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, **14**:1338-1343.
- LEVINTHAL DJ, RAHMAN A, NUSRAT S, O'LEARY M, HEYMAN R, BIELEFELDT K. (2013). Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international*.
- LI W, MAEDA Y, MING X, COOK S, CHAPIN J, HUSAR W, DOWLING P. (2002). Apoptotic death following Fas activation in human oligodendrocyte hybrid cultures. *Journal of neuroscience research*, **69**:189-196.
- LIM S-Y, SUZUKI H. (2000). Effect of dietary docosahexaenoic acid and phosphatidylcholine on maze behavior and fatty acid composition of plasma and brain lipids in mice. *International journal for vitamin and nutrition research*, **70**:251-259.
- LOVIBOND PF, LOVIBOND SH. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour research and therapy*, **33**:335-343.
- LOVIBOND S, LOVIBOND P. Manual for the depression anxiety stress scales. 2nd edn. Sydney: Psychology Foundation, 1995. *Google Scholar*.
- LUBLIN FD, REINGOLD SC. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, **46**:907-911.
- LUBLIN FD, REINGOLD SC, COHEN JA, CUTTER GR, SØRENSEN PS, THOMPSON AJ, WOLINSKY JS, BALCER LJ, BANWELL B, BARKHOF F. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, **83**:278-286.
- MAES M, COUCKE F, LEUNIS J-C. (2007). Normalization of the increased translocation of endotoxin from gram negative enterobacteria (leaky gut) is accompanied by a remission of chronic fatigue syndrome. *Neuroendocrinology Letters*, **28**:739-744.
- MALEKZADEH A, DE GEER-PEETERS V, DE GROOT V, ELISABETH TEUNISSEN C, BECKERMAN H. (2015). Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro-and anti-inflammatory cytokines? *Disease markers*, **2015**.
- MALOSSE D, PERRON H, SASCO A, SEIGNEURIN J. (1992). Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology*, **11**:304-312.
- MARCELLIS RG, LENSSEN A, ELFFERICH M, DE VRIES J, KASSIM S, FOERSTER K, DRENT M. (2011). Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *European Respiratory Journal*, **38**:628-634.
- MARCK CH, DE LIVERA AM, BROWN CR, NEATE SL, TAYLOR KL, WEILAND TJ, HADGKISS EJ, JELINEK GA. (2018). Health outcomes and adherence to a healthy lifestyle after a multimodal intervention in people with multiple sclerosis: Three year follow-up. *PloS one*, **13**:e0197759.
- MARCK CH, NEATE SL, TAYLOR KL, WEILAND TJ, JELINEK GA. (2016). Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PloS one*, **11**:e0148573.

MARCK CH, PROBST Y, CHEN J, TAYLOR B, VAN DER MEI I. (2021). Dietary patterns and associations with health outcomes in Australian people with multiple sclerosis. *European journal of clinical nutrition*:1-9.

MARIANI P, VITI MG, MONTOURI M, LA VECCHIA A, CIPOLLETTA E, CALVANI L, BONAMICO M. (1998). The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, **27**:519-523.

MARRIE R, YU N, BLANCHARD J, LEUNG S, ELLIOTT L. (2010). The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology*, **74**:465-471.

MARRIE RA, COHEN J, STUVE O, TROJANO M, SØRENSEN PS, REINGOLD S, CUTTER G, REIDER N. (2015). A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Multiple Sclerosis Journal*, **21**:263-281.

MARRIE RA, ELLIOTT L, MARRIOTT J, COSSOY M, BLANCHARD J, LEUNG S, YU N. (2015). Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*, **85**:240-247.

MARRIE RA, REIDER N, COHEN J, STUVE O, SORESENSEN PS, CUTTER G, REINGOLD SC, TROJANO M. (2015). A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **21**:282-293.

MARRIE RA, REINGOLD S, COHEN J, STUVE O, TROJANO M, SORESENSEN PS, CUTTER G, REIDER N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, **21**:305-317.

MARRIE RA, YU BN, LEUNG S, ELLIOTT L, CAETANO P, WARREN S, WOLFSON C, PATTEN SB, SVENSON LW, TREMLETT H. (2012). Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Multiple Sclerosis Journal*, **18**:1310-1319.

MARTIN J, GEISEL T, MARESCH C, KRIEGER K, STEIN J. (2013). Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion*, **87**:240-246.

MASSA J, O'REILLY E, MUNGER K, ASCHERIO A. (2013). Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **19**:53-58.

MATSUZAKI J, KUWAMURA M, YAMAJI R, INUI H, NAKANO Y. (2001). Inflammatory responses to lipopolysaccharide are suppressed in 40% energy-restricted mice. *The Journal of nutrition*, **131**:2139-2144.

MATVEEVA O, BOGIE JF, HENDRIKS JJ, LINKER RA, HAGHIKIA A, KLEINWETTFELD M. (2018). Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1417**:71.

MEYER-MOOCK S, FENG Y-S, MAEURER M, DIPPEL F-W, KOHLMANN T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, **14**:1-10.

- MICHELSEN HJ, DE VRIES J, VAN HECK GL. (2003). Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *Journal of psychosomatic research*, **54**:345-352.
- MILLER AA, SPENCER SJ. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*, **42**:10-21.
- MILO R, KAHANA E. (2010). Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*, **9**:387-394.
- MITCHELL AJ, BENITO-LEÓN J, GONZÁLEZ J-MM, RIVERA-NAVARRO J. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *The Lancet Neurology*, **4**:556-566.
- MITTAL R, DEBS LH, PATEL AP, NGUYEN D, PATEL K, O'CONNOR G, GRATI Mh, MITTAL J, YAN D, ESHRAGHI AA. (2017). Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut–brain axis. *Journal of cellular physiology*, **232**:2359-2372.
- MOHR DC, GOODKIN DE, LIKOSKY W, GATTO N, BAUMANN KA, RUDICK RA. (1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of neurology*, **54**:531-533.
- MOKARIZADEH A, ESMAEILI P, SORAYA H, HASSANZADEH K, JALILI A, ABDI M, FARYABI MR. (2015). Antibody against α -gliadin 33-mer peptide: Is the key initiating factor for development of multiple sclerosis during gluten sensitivity? *Journal of Medical Hypotheses and Ideas*, **9**:38-44.
- MOORE P, HIRST C, HARDING KE, CLARKSON H, PICKERSGILL TP, ROBERTSON NP. (2012). Multiple sclerosis relapses and depression. *Journal of psychosomatic research*, **73**:272-276.
- MORAVEJOLAHKAMI A, CHITSAZ A. (2019). Mediterranean-style diet Co-supplemented with synbiotics improved quality of life, fatigue and disease activity in five secondary progressive multiple sclerosis patients. *Ann. Med. Surg Case Rep.: AMSCR*.
- MORAVEJOLAHKAMI AR, PAKNAHAD Z, CHITSAZ A. (2019). Association of dietary patterns with systemic inflammation, quality of life, disease severity, relapse rate, severity of fatigue and anthropometric measurements in MS patients. *Nutritional neuroscience*:1:11.
- MORAVEJOLAHKAMI AR, PAKNAHAD Z, CHITSAZ A. (2020). Association of dietary patterns with systemic inflammation, quality of life, disease severity, relapse rate, severity of fatigue and anthropometric measurements in MS patients. *Nutritional neuroscience*, **23**:920-930.
- MOREIRA APB, TEXEIRA TFS, FERREIRA AB, PELUZIO MdCG, ALFENAS RdCG. (2012). Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *British Journal of Nutrition*, **108**:801-809.
- MOREL FB, DAI Q, NI J, THOMAS D, PARNET P, FANÇA-BERTHON P. (2015). α -Galacto-oligosaccharides dose-dependently reduce appetite and decrease inflammation in overweight adults. *The Journal of nutrition*, **145**:2052-2059.

MORRIS G, STUBBS B, KÖHLER CA, WALDER K, SLYEPCHENKO A, BERK M, CARVALHO AF. (2018). The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews*, **41**:255-265.

MOSS BP, RENSEL MR, HERSH CM. (2017). Wellness and the role of comorbidities in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, **14**:999-1017.

MOTL RW, MCAULEY E, SNOOK EM, GLIOTTONI RC. (2009). Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychology, health & medicine*, **14**:111-124.

MOUHIEDDINE TH, DARWISH H, FAWAZ L, YAMOUT B, TAMIM H, KHOURY SJ. (2015). Risk factors for multiple sclerosis and associations with anti-EBV antibody titers. *Clinical Immunology*, **158**:59-66.

MOUSAVI-SHIRAZI-FARD Z, MAZLOOM Z, IZADI S, FARAROU EI M. (2021). The effects of modified anti-inflammatory diet on fatigue, quality of life, and inflammatory biomarkers in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a randomized clinical trial. *International Journal of Neuroscience*, **131**:657-665.

MOWRY EM, AZEVEDO CJ, MCCULLOCH CE, OKUDA DT, LINCOLN RR, WAUBANT E, HAUSER SL, PELLETIER D. (2018). Body mass index, but not vitamin D status, is associated with brain volume change in MS. *Neurology*, **91**:2256-2264.

MUHAMMAD H, REEVES S, ISHAQ S, MAYBERRY J, JEANES YM. (2017). Adherence to a gluten free diet is associated with receiving gluten free foods on prescription and understanding food labelling. *Nutrients*, **9**:705.

MUNGER KL, BENTZEN J, LAURSEN B, STENAGER E, KOCH-HENRIKSEN N, SØRENSEN TI, BAKER JL. (2013). Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Multiple Sclerosis Journal*, **19**:1323-1329.

MUNGER KL, CHITNIS T, ASCHERIO A. (2009). Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*, **73**:1543-1550.

NIINO M, FUKAZAWA T, MIYAZAKI Y, TAKAHASHI E, MINAMI N, AMINO I, FUJIKI N, DOI S, KIKUCHI S. (2014). Suppression of IL-10 production by calcitriol in patients with multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, **270**:86-94.

NILAND B, CASH BD. (2018). Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterology & hepatology*, **14**:82.

NIROOEI E, KASHANI SMA, OWRANGI S, MALEKPOUR F, NIKNAM M, MOAZZEN F, NOWROUZI-SOHRABI P, FARZINMEHR S, AKBARI H. (2021). Blood Trace Element Status in Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biological Trace Element Research*:1-14.

NOURBAKHS B, JULIAN L, WAUBANT E. (2016). Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *European journal of neurology*, **23**:1482-1486.

NOY S, ACHIRON A, GABBAY U, BARAK Y, ROTSTEIN Z, LAOR N, SAROVA-PINHAS I. (1995). A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Comprehensive psychiatry*, **36**:390-395.

NUSRAT S, GULICK E, LEVINTHAL D, BIELEFELDT K. (2012). Anorectal dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *ISRN neurology*, **2012**.

O'CONNOR AB, SCHWID SR, HERRMANN DN, MARKMAN JD, DWORKIN RH. (2008). Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *PAIN®*, **137**:96-111.

O'CONNOR K, WEINSTOCK-GUTTMAN B, CARL E, KILANOWSKI C, ZIVADINOV R, RAMANATHAN M. (2012). Patterns of dietary and herbal supplement use by multiple sclerosis patients. *Journal of neurology*, **259**:637-644.

OLSEN SA. (2009). A review of complementary and alternative medicine (CAM) by people with multiple sclerosis. *Occupational Therapy International*, **16**:57-70.

ONTANEDA D, TALLANTYRE E, KALINCIK T, PLANCHON SM, EVANGELOU N. (2019). Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, **18**:973-980.

OUYANG W, KOLLS JK, ZHENG Y. (2008). The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, **28**:454-467.

OWJI M, ASHRAF-GANJOU EI A, SAHRAIAN MA, BIDADIAN M, GHADIRI F, MOGHADASI AN. (2019). The relationship between cognitive function and body mass index in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis and related disorders*, **32**:37-40.

PACHIKIAN BD, NEYRINCK AM, DELDICQUE L, DE BACKER FC, CATRY E, DEWULF EM, SOHET FM, BINDELS LB, EVERARD A, FRANCAUX M. (2010). Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *The Journal of nutrition*, **140**:509-514.

PANDEY KB, RIZVI SI. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, **2**:270-278.

PARK AM, OMURA S, FUJITA M, SATO F, TSUNODA I. (2017). Helicobacter pylori and gut microbiota in multiple sclerosis versus Alzheimer's disease: 10 pitfalls of microbiome studies. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, **8**:215-232.

PARNELL JA, KLANCIC T, REIMER RA. (2017). Oligofructose decreases serum lipopolysaccharide and plasminogen activator inhibitor-1 in adults with overweight/obesity. *Obesity*, **25**:510-513.

PATSOPOULOS N, BARANZINI SE, SANTANIELLO A, SHOOSTARI P, COTSAPAS C, WONG G, BEECHAM AH, JAMES T, REPLOGLE J, VLACHOS I. (2017). The Multiple Sclerosis Genomic Map: Role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility. *BioRxiv*:143933.

PATSOPOULOS NA, BARCELLOS LF, HINTZEN RQ, SCHAEFER C, VAN DUIJN CM, NOBLE JA, RAJ T, GOURRAUD P-A, STRANGER BE, OKSENBERG J. (2013). Fine-

mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet*, **9**:e1003926.

PAYNE A. (2001). Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *Journal of human nutrition and dietetics*, **14**:349-357.

PAZ-BALLESTEROS WC, MONTERRUBIO-FLORES EA, DE JESÚS FLORES-RIVERA J, CORONA-VÁZQUEZ T, HERNÁNDEZ-GIRÓN C. (2017). Cigarette smoking, alcohol consumption and overweight in multiple sclerosis: disability progression. *Archives of medical research*, **48**:113-120.

PENAGINI F, DILILLO D, MENEGHIN F, MAMELI C, FABIANO V, ZUCCOTTI GV. (2013). Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*, **5**:4553-4565.

PETAJAN JH, WHITE AT. (1999). Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports medicine*, **27**:179-191.

PETERSON DG, SCRIMGEOUR AG, MCCLUNG JP, KOUTSOS EA. (2008). Moderate zinc restriction affects intestinal health and immune function in lipopolysaccharide-challenged mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, **19**:193-199.

PICCIO L, CANTONI C, HENDERSON JG, HAWIGER D, RAMSBOTTOM M, MIKESELL R, RYU J, HSIEH CS, CREMASCO V, HAYNES W. (2013). Lack of adiponectin leads to increased lymphocyte activation and increased disease severity in a mouse model of multiple sclerosis. *European journal of immunology*, **43**:2089-2100.

PICCIO L, STARK JL, CROSS AH. (2008). Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of leukocyte biology*, **84**:940-948.

PINTO-SANCHEZ MI, NARDELLI A, BOROJEVIC R, DE PALMA G, CALO NC, MCCARVILLE J, CAMINERO A, BASRA D, MORDHORST A, IGNATOVA E. (2020). Gluten-Free Diet Reduces Symptoms, Particularly Diarrhea, in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Antigliadin IgG. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

PIRTTISALO AL, SOILU-HÄNNINEN M, SIPILÄ JO. (2019). Multiple sclerosis epidemiology in Finland: regional differences and high incidence. *Acta neurologica scandinavica*, **139**:353-359.

POOROLAJAL J, BAHRAMI M, KARAMI M, HOOSHMAND E. (2017). Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of public health*, **39**:312-320.

PREVINAIRE J, LECOURT G, SOLER J, DENYS P. (2014). Sexual disorders in men with multiple sclerosis: evaluation and management. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, **57**:329-336.

RAINA SK. (2019). State of The Globe: Health-related quality of life as health status measure: Time to move on. *Journal of global infectious diseases*, **11**:89.

RAMAGOPALAN SV, DOBSON R, MEIER UC, GIOVANNONI G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*, **9**:727-739.

REESE D, SHIVAPOUR ET, WAHLS TL, DUDLEY-JAVOROSKI SD, SHIELDS R. (2009). Neuromuscular electrical stimulation and dietary interventions to reduce oxidative stress in a secondary progressive multiple sclerosis patient leads to marked gains in function: a case report. *Cases journal*, **2**:1-4.

REICHELTL KL, JENSEN D. (2004). IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta neurologica scandinavica*, **110**:239-241.

REUTER F, ZAARAOUI W, CRESPIY L, FAIVRE A, RICO A, MALIKOVA I, SOULIER E, VIOU P, RANJEVA J-P, PELLETIER J. (2011). Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **82**:1157-1159.

REZAEIZADEH H, MOHAMMADPOUR Z, BITARAFAN S, HARIRCHIAN MH, GHADIMI M, HOMAYON IA. (2020). Dietary fish intake and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutritional neuroscience*:1-9.

RHEAD B, BÄÄRNHIELM M, GIANFRANCESCO M, MOK A, SHAO X, QUACH H, SHEN L, SCHAEFER C, LINK J, GYLLENBERG A. (2016). Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurology Genetics*, **2**:3.

RICCIO P. (2011). The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complementary therapies in medicine*, **19**:228-237.

RICCIO P, ROSSANO R. (2015). Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN neuro*, **7(1)**:1759091414568185.

RITO Y, TORRE-VILLALVAZO I, FLORES J, RIVAS V, CORONA T. (2018). Epigenetics in multiple sclerosis: Molecular mechanisms and dietary intervention. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*, **18**:8-15.

RODRIGO L, HERNÁNDEZ-LAHOZ C, FUENTES D, ALVAREZ N, LÓPEZ-VÁZQUEZ A, GONZÁLEZ S. (2011). Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC neurology*, **11**:31.

RODRIGO L, HERNÁNDEZ-LAHOZ C, FUENTES D, MAURI G, ALVAREZ N, VEGA J, GONZÁLEZ S. (2014a). 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**:1-6.

RODRIGO L, HERNÁNDEZ-LAHOZ C, FUENTES D, MAURI G, ALVAREZ N, VEGA J, GONZÁLEZ S. (2014b). 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**:2.

ROJAS J, SÁNCHEZ F, PATRUCCO L, MIGUEZ J, BESADA C, CRISTIANO E. (2017). Brain structural changes in patients in the early stages of multiple sclerosis with depression. *Neurological research*, **39**:596-600.

ROLLA S, BARDINA V, FERROCINO I, DE MERCANTI S, VIA A, LAMBERTI A, LANZILLO R, BONAVIDA S, ESPOSITO S, GIORDANO M. (2018). Alterations in gut microbiome are associated with the onset of multiple sclerosis: an Italian pivotal study. Paper

presented at the 34th Congress of the European-Committee-for-Treatment-and-Research-in-Multiple-Sclerosis (ECTRIMS).

ROSSI S, STUDER V, MOTTA C, POLIDORO S, PERUGINI J, MACCHIARULO G, GIOVANNETTI AM, PAREJA-GUTIERREZ L, CALÒ A, COLONNA I. (2017). Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, **89**:1338-1347.

ROUGIER M, TILIKETE C. (2008). Ocular motor disorders in multiple sclerosis. *Journal francais d'ophtalmologie*, **31**:717-721.

ROYAL III W, MIA Y, LI H, NAUNTON K. (2009). Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, **213**:135-141.

RUNIA TF, HOP WC, DE RIJKE YB, BULJEVAC D, HINTZEN RQ. (2012). Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*, **79**:261-266.

RUTSCH A, KANTSJÖ JB, RONCHI F. (2020). The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Frontiers in immunology*, **11**:3237.

SÁ MJ. (2008). Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, **110**:868-877.

SADOVNICK D. (2019). The place of environmental factors in multiple sclerosis: Genes, environment and the interactions thereof in the etiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique*, **175**:593-596.

SADIQ SA, MILLER JR. (1995). Demyelinating Diseases: In Rowland Lp (Edt), Merritt's Textbook Of Neurology, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong. s.:805-808.

SAKA M, SAKA M, KOSELER E, METIN S, BILEN S, ASLANYAVRUSU M, AK F, KIZILTAN G. (2012). Nutritional status and anthropometric measurements of patients with multiple sclerosis. *Saudi Med J*, **33**:160-166.

SAKKAS GK, GIANNAKI CD, KARATZAFERI C, MANCONI M. (2019). Sleep abnormalities in multiple sclerosis. *Current treatment options in neurology*, **21**:4.

SALHOFER-POLANYI S, CETIN H, LEUTMEZER F, BAUMGARTNER A, BLECHINGER S, DAL-BIANCO A, ALTMANN P, BAJER-KORNEK B, ROMMER P, GUGER M. (2017). Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology*, **49**:40-44.

SAMPATH H, NTAMBI JM. (2005). Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.*, **25**:317-340.

SAMUR G, MERCANGİL S. (2008). Diyet posası ve beslenme. T.C. Sağlık Bakanlığı yayını Ankara.

SAND IK, BENN EK, FABIAN M, FITZGERALD KC, DIGGA E, DESHPANDE R, MILLER A, GALLO S, ARAB L. (2019). Randomized-controlled trial of a modified

Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple sclerosis and related disorders*, **36**:101403.

SANDI D, RUDISCH T, FÜVESI J, FRICSKA-NAGY Z, HUSZKA H, BIERNACKI T, LANGDON DW, LANGANE É, VÉCSEI L, BENCSIK K. (2015). The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Multiple sclerosis and related disorders*, **4**:499-504.

SARESELLA M, MENDOZZI L, ROSSI V, MAZZALI F, PIANCONE F, LAROSA F, MARVENTANO I, CAPUTO D, FELIS GE, CLERICI M. (2017). Immunological and clinical effect of diet modulation of the gut microbiome in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Frontiers in Immunology*, **8**:1391.

SATURNI L, FERRETTI G, BACCHETTI T. (2010). The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients*, **2**:16-34.

SAWCER S, FRANKLIN RJ, BAN M. (2014). Multiple sclerosis genetics. *The Lancet Neurology*, **13**:700-709.

SAYDAM KARACA B, SELÇUK D. (2019). Doğum Sonu Dönemdeki Kadınlarda Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe Psikometrik Özellikleri (Yüksek Lisans Tezi) Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İzmir.

SCHIAVOLIN S, LEONARDI M, GIOVANNETTI AM, ANTOZZI C, BRAMBILLA L, CONFALONIERI P, MANTEGAZZA R, RAGGI A. (2013). Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002–2011 literature. *International Journal of Rehabilitation Research*, **36**:105-111.

SCHOENBORN JR, WILSON CB. (2007). Regulation of interferon- γ during innate and adaptive immune responses. *Advances in immunology*, **96**:41-101.

SEDAGHAT F, JESSRI M, BEHROOZ M, MIRGHOTBI M, RASHIDKHANI B. (2016). Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, **25**:377.

SELLEBJERG F, BARNES D, FILIPPINI G, MIDGARD R, MONTALBAN X, RIECKMANN P, SELMAJ K, VISSER L, SØRENSEN P. (2005). EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European journal of neurology*, **12**:939-946.

SERHAN CN, DALLI J, COLAS RA, WINKLER JW, CHIANG N. (2015). Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1851**:397-413.

SERİN Y, AKBULUT G. (2017). Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Diyet Tedavisine Güncel Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, **2**:192-200.

SHAH P. (2015). Symptomatic management in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **18**:35.

SHEPHERD SJ, GIBSON PR. (2013). Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *Journal of human nutrition and dietetics*, **26**:349-358.

SHOR DBA, BARZILAI O, RAM M, IZHAKY D, PORAT-KATZ BS, CHAPMAN J, BLANK M, ANAYA JM, SHOENFELD Y. (2009). Gluten Sensitivity in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1173**:343-349.

SIMPSON JR S, TAYLOR B, BLIZZARD L, PONSONBY AL, PITTAS F, TREMLETT H, DWYER T, GIES P, VAN DER MEI I. (2010). Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, **68**:193-203.

SKROVANEK S, DIGUILIO K, BAILEY R, HUNTINGTON W, URBAS R, MAYILVAGANAN B, MERCOGLIANO G, MULLIN JM. (2014). Zinc and gastrointestinal disease. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, **5**:496.

SMITH C, WANG X, YIN H. (2015). Caspases come together over LPS. *Trends in immunology*, **36**:59-61.

SMITH MT, WEGENER ST. (2003). Measures of sleep: the insomnia severity index, medical outcomes study (MOS) sleep scale, Pittsburgh sleep diary (PSD), and Pittsburgh sleep quality index (PSQI). *Arthritis Care & Research*, **49**:5.

SOARES FLP, DE OLIVEIRA MATOSO R, TEIXEIRA LG, MENEZES Z, PEREIRA SS, ALVES AC, BATISTA NV, DE FARIA AMC, CARA DC, FERREIRA AVM. (2013). Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. *The Journal of nutritional biochemistry*, **24**:1105-1111.

SOTGIU S, MAMELI G, SERRA C, ZARBO I, ARRU G, DOLEI A. (2010). Multiple sclerosis-associated retrovirus and progressive disability of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **16**:1248-1251.

SRIRAM S, STRATTON CW, YAO SY, THARP A, DING L, BANNAN JD, MITCHELL WM. (1999). Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, **46**:6-14.

STURNIOLO GC, DI LEO V, FERRONATO A, D'ODORICO A, D'INCÀ R. (2001). Zinc supplementation tightens "leaky gut" in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, **7**:94-98.

SUN J. (2016). VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1. *Autophagy*, **12**:1057-1058.

SUN J. (2017). The role of vitamin D and vitamin D receptors in colon cancer. *Clinical and translational gastroenterology*, **8**:103.

SWANK R. (1960). Treatment of multiple sclerosis with a low-fat diet. *Journal of the American Dietetic Association*, **36**:322-325.

SWANK RL. (1950). Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. *American Journal of Medical Sciences*, **220**:421-430.

SWANK RL. (1953). Treatment of multiple sclerosis with low-fat diet. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*, **69**:91-103.

SWANK RL, DUGAN BB. (1987). The Multiple Sclerosis Diet Book: A Low-Fat Diet for the Treatment of MS Garden City. NY: *Doubleday and Company*.

SWANK RL, GOODWIN J. (2003). Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet 1 1 (For an additional perspective, see Editorial Opinions). *Nutrition*, **19**:161.

SWANK RL, LERSTAD O, STRØM A, BACKER J. (1952). Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *New England Journal of Medicine*, **246**:721-728.

TAETZSCH A, DAS SK, BROWN C, KRAUSS A, SILVER RE, ROBERTS SB. (2018). Are gluten-free diets more nutritious? An evaluation of self-selected and recommended gluten-free and gluten-containing dietary patterns. *Nutrients*, **10**:1881.

TBSA, TÜRKİYE BESLENME VE SAĞLIK ARAŞTIRMASI (2019). Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1132, Tiraj Basım ve Yayın Sanayi Ticaret LTD. ŞTİ, Çankaya/Ankara ISBN: 978-975-590-722-2

TEIXEIRA B, BITTENCOURT VCB, FERREIRA TB, KASAHARA TM, BARROS PO, ALVARENGA R, HYGINO J, ANDRADE RM, ANDRADE AF, BENTO CA. (2013). Low sensitivity to glucocorticoid inhibition of in vitro Th17-related cytokine production in multiple sclerosis patients is related to elevated plasma lipopolysaccharide levels. *Clinical Immunology*, **148**:209-218.

TER BORG S, VERLAAN S, HEMSWORTH J, MIJNAREND S, SCHOLS JM, LUIKING YC, DE GROOT LC. (2015). Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review. *British Journal of Nutrition*, **113**:1195-1206.

THOMPSON A, BARANZINI S, GEURTS J, HEMMER B, CICCARELLI O. (2018). Multiple sclerosis. *Lancet Lond. Engl.* **391**:1622–1636.

THOMPSON AJ, BANWELL BL, BARKHOF F, CARROLL WM, COETZEE T, COMI G, CORREALE J, FAZEKAS F, FILIPPI M, FREEDMAN MS. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, **17**:162-173.

THOMPSON T. (2000). Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **100**:1389.

TIMMERMAN GM, STUIFBERGIN AK. (1999). Eating patterns in women with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, **31**:152.

TOOHEY L. (2004). Impact of dietary antigens on multiple sclerosis. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, **14**:319-326.

TREMLET H, ZHAO Y, JOSEPH J, DEVONSHIRE V. (2008). Relapses in multiple sclerosis are age-and time-dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **79**:1368-1374.

TRYFONOS C, MANTZOROU M, FOTIOU D, VRIZAS M, VADIKOLIAS K, PAVLIDOU E, GIAGINIS C. (2019). Dietary supplements on controlling multiple sclerosis symptoms and relapses: current clinical evidence and future perspectives. *Medicines*, **6**:95.

TURAN N, AST TA, KAYA N. (2017). Reliability and Validity of the Turkish Version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale. *Gastroenterology Nursing*, **40**: 47-55.

TURNER AP, KIVLAHAN DR, KAZIS LE, HASELKORN JK. (2007). Smoking among veterans with multiple sclerosis: prevalence correlates, quit attempts, and unmet need for services. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, **88**:1394-1399.

TÜBER, TÜRKİYE BESLENME REHBERİ (2015). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031

TÜİK, TÜRKİYE İSTATİSTİK KURUMU (2020).

Erişim Adresi: (<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Evlenme-ve-Bosanma-Istatistikleri-2020-37211>)

Erişim tarihi:20/11/2021

TÜLEK Z. (2006). Düzenli Sağlık Kontrolüne Alınan Multiple Sklerozlu Hastalarda Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Doktora Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi.

TÜZÜN E. (2011). Multipl Skleroz Patogenezinde B Hücrelerinin Rolü ve B Hücre Karşıtı Monoklonal Antikor Tedavileri. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, **48**.

UNODA K, DOI Y, NAKAJIMA H, YAMANE K, HOSOKAWA T, ISHIDA S, KIMURA F, HANAFUSA T. (2013). Eicosapentaenoic acid (EPA) induces peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*, **256**:7-12.

VAN DEN AKKER L, BECKERMAN H, COLLETTE E, KNOOP H, BLEIJENBERG G, TWISK J, DEKKER J, DE GROOT V, GROUP T-As. (2018). Cognitive behavioural therapy for MS-related fatigue explained: A longitudinal mediation analysis. *Journal of psychosomatic research*, **106**:13-24.

VAN DIELEN F, VAN'T VEER C, SCHOLS A, SOETERS P, BUURMAN W, GREVE J. (2001). Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *International journal of obesity*, **25**:1759-1766.

VAN SCHEPENDOM J, D'HOOGHE MB, DE SCHEPPER M, CLEYNHENS K, D'HOOGHE M, HAELEWYCK M-C, DE KEYSER J, NAGELS G. (2014). Relative contribution of cognitive and physical disability components to quality of life in MS. *Journal of the neurological sciences*, **336**:116-121.

VAUGHN CB, JAKIMOVSKI D, KAVAK KS, RAMANATHAN M, BENEDICT RH, ZIVADINOV R, WEINSTOCK-GUTTMAN B. (2019). Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nature Reviews Neurology*, **15**:329-342.

VEAUTHIER C. (2015). Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. *Current neurology and neuroscience reports*, **15**:21.

VELDHOEN M, HIROTA K, WESTENDORF AM, BUER J, DUMOUTIER L, RENAULD J-C, STOCKINGER B. (2008). The aryl hydrocarbon receptor links TH 17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*, **453**:106-109.

VERSINI M, JEANDEL P-Y, ROSENTHAL E, SHOENFELD Y. (2014). Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmunity reviews*, **13**:981-1000.

VICKREY B, HAYS RD, HAROONI R, MYERS LW, ELLISON GW. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research*, **4**:187-206.

VOJDANI A, TARASH I. (2013). Cross-reaction between gliadin and different food and tissue antigens. *Food and Nutrition Sciences*, **4**:20.

VOLKMANN ER. (2021). Management Diarrhea in Systemic Sclerosis *Practical Management of Systemic Sclerosis in Clinical Practice* (pp. 193-210): Springer.

VOLLMER T. (2007). The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, **256**:5-13.

WAHLS T, SCOTT MO, ALSHARE Z, RUBENSTEIN L, DARLING W, CARR L, SMITH K, CHENARD CA, LAROCCA N, SNETSELAAR L. (2018). Dietary approaches to treat MS-related fatigue: comparing the modified Paleolithic (Wahls Elimination) and low saturated fat (Swank) diets on perceived fatigue in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, **19**(1):309.

WALLIN MT, CULPEPPER WJ, NICHOLS E, BHUTTA ZA, GEBREHIWOT TT, HAY SI, KHALIL IA, KROHN KJ, LIANG X, NAGHAVI M. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**:269-285.

WEINSTOCK-GUTTMAN B, BAIER M, PARK Y, FEICHTER J, LEE-KWEN P, GALLAGHER E, VENKATRAMAN J, MEKSAWAN K, DEINEHART S, PENDERGAST D. (2005). Low fat dietary intervention with ω -3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **73**:397-404.

WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE AW. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, **112**:1796-1808.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION (2008). Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. Geneva, Switzerland.

Erişim Adresi: <http://www.msif.org/about-ms/publications-and-resources/>.

Erişim tarihi:10/11/2011

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION (2013). Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. London: Multiple Sclerosis International Federation.

Erişim Adresi: <http://www.msif.org/about-ms/publications-and-resources/>.

Erişim tarihi:10/11/2011

WIEDEMANN A, KAEDER M, GREULICH W, LAX H, PRIEBEL J, KIRSCHNER-HERMANN R, FÜSGEN I. (2013). Which clinical risk factors determine a pathological

urodynamic evaluation in patients with multiple sclerosis? an analysis of 100 prospective cases. *World journal of urology*, **31**:229-233.

WILLIAMS CM, LINES C, MCKAY E. (1988). Iron and zinc status in multiple sclerosis patients with pressure sores. *European journal of clinical nutrition*, **42**:321-328.

WOOD J, ENSER M, FISHER A, NUTE G, SHEARD P, RICHARDSON R, HUGHES S, WHITTINGTON F. (2008). Fat deposition, fatty acid composition and meat quality: A review. *Meat science*, **78**:343-358.

WU GD, CHEN J, HOFFMANN C, BITTINGER K, CHEN Y-Y, KEILBAUGH SA, BEWTRA M, KNIGHTS D, WALTERS WA, KNIGHT R. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, **334**:105-108.

WYNN TA. (2003). IL-13 effector functions. *Annual review of immunology*, **21**:425-456.

XU H, BARNES GT, YANG Q, TAN G, YANG D, CHOU CJ, SOLE J, NICHOLS A, ROSS JS, TARTAGLIA LA. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, **112**:1821-1830.

XU Y, HIYOSHI A, BRAND JS, SMITH KA, BAHMANYAR S, ALFREDSSON L, OLSSON T, MONTGOMERY S. (2021). Higher body mass index at ages 16 to 20 years is associated with increased risk of a multiple sclerosis diagnosis in subsequent adulthood among men. *Multiple Sclerosis Journal*, **27**:147-150.

XU Z-Z, ZHANG L, LIU T, PARK JY, BERTA T, YANG R, SERHAN CN, JI R-R. (2010). Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nature medicine*, **16**:592-597.

YADAV V, MARRACCI G, KIM E, SPAIN R, CAMERON M, OVERS S, RIDDEHOUGH A, LI DK, MCDOUGALL J, LOVERA J. (2016). Low-fat, plant-based diet in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple sclerosis and related disorders*, **9**:80-90.

YADAV V, SHINTO L, BOURDETTE D. (2010). Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert review of clinical immunology*, **6**:381-395.

YASUI M, YASE Y, ANDO K, ADACHI K, MUKOYAMA M, OHSUGI K. (1990). Magnesium concentration in brains from multiple sclerosis patients. *Acta neurologica scandinavica*, **81**:197-200.

YOU T, YANG R, LYLES MF, GONG D, NICKLAS BJ. (2005). Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.

YUAN S, XIONG Y, LARSSON SC. (2021). An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *Journal of neurology*, **268**:114-124.

ZAPATERA B, PRADOS BO A, GÓMEZ MARTÍNEZ S, MARCOS A. (2015). Immunonutrition: Methodology and applications| Inmunonutrición: Metodología y aplicaciones.

ZHANG C, ZHANG M, WANG S, HAN R, CAO Y, HUA W, MAO Y, ZHANG X, PANG X, WEI C. (2010). Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *The ISME journal*, **4**:232-241.

ZHANG F, WANG S, GAN L, VOSLER PS, GAO Y, ZIGMOND MJ, CHEN J. (2011). Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Progress in neurobiology*, **95**:373-395.

ZHANG P, WANG R, LI Z, WANG Y, GAO C, LV X, SONG Y, LI B. (2016). The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ*, **4**:e1797.

ZHAO H, ZHANG H, WU H, LI H, LIU L, GUO J, LI C, SHIH DQ, ZHANG X. (2012). Protective role of 1, 25 (OH) 2 vitamin D 3 in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC gastroenterology*, **12**:1-14.

ZHU J, PAUL WE. (2008). CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, **112**:1557-1569.

ZIEMSEN T. (2011). Symptom management in patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, **311**:48-52.

ZUNSZAIN PA, HEPGUL N, PARIANTE CM. (2012). Inflammation and depression. *Behavioral neurobiology of depression and its treatment*:135-151.

EKLER

Ek-1 Tez Anket

MULTİPLE SKLEROZİS HASTALARINDA GLUTENSİZ DİYET TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Anket No:

Tarih:

I. GENEL BİLGİLER

1) Ad Soyad:

2) Doğum yılı :

3) Medeni durumunuz:

1) Evli

2) Bekar

4) Eğitim durumunuz:

1)İlkokul

2) Ortaokul

3)Lise

4) Lisans

5)Yüksek lisans

5) Mesleğiniz:

1) Öğrenci 2) Memur 3) İşçi 4) Emekli 5) Serbest meslek 6) Ev hanımı 7)Yok 8) Diğer.....

6) Çalışma durumunuz:

1) Tam gün 2)Yarım gün 3) Çalışmıyor

7) Eğer çalışmıyorsanız nedeni.....

8) Sigara kullanıyor musunuz? 1) Hayır 2) Evet 3) Bıraktım ay/yıl

9) Cevabınız evet ise günde kaç tane sigara içiyorsunuz?

1) 1-10 adet 2) 11-20 3) 1 paketten fazla

10) Ne kadar süredir sigara kullanıyorsunuz?.....

11) Alkol kullanıyor musunuz? 1) Hayır 2) Evet

12) Kullanıyorsanız belirtiniz (.....tür miktar sıklıkta)

13) Besin takviyesi alıyor musunuz?

14) Kullanıyorsanız belirtiniz 1) Hayır 2) Evet (.....)

II. HASTALIK BİLGİLERİ

15) Ne kadar süredir MS hastası? ay/yıl/.....

16) Son atak tarihi: ay/yıl/.....

17) Şu anki EDSS skoru:

18) MS tedavisinde kullandığınız ilaçlar

19) MS haricinde doktor tarafından tanısı konmuş başka hastalığınız var mı?

1) Yok 2) Var

20) Bu hastalıklara yönelik kullandığınız ilaçlar nelerdir?

21) Hastalıklarınıza yönelik özel bir beslenme tedavisi uyguluyor musunuz? Evet ise belirtiniz.

1) Hayır 2) Evet.....

III. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

ÖLÇÜM	DEĞER
Boy (m)	
Vücut ağırlığı (kg)	
Bel çevresi(cm)	
Kalça çevresi (cm)	
Vücut yağ (%)	
Yağsız vücut kütlesi (%)	

IV. MULTİPLE SKLEROZ YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (MSQOL)-54

YÖNERGE

Bu çalışmada, sağlığınız ve günlük aktiviteleriniz değerlendirilecektir. Her soruyu, size uygun gelen numarayı (1,2,3,...) yuvarlak içine alarak yanıtlayınız.

Herhangi bir soruda, nasıl yanıt vereceğiniz konusunda tereddüt ederseniz lütfen verebileceğiniz en iyi yanıtı veriniz ve yanına yorum veya açıklama yazınız.

Formu okuma veya işaretleme konusunda tereddütleriniz olursa, soru sormaktan çekinmeyiniz.

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz? (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz)

- Mükemmel.....1
Çok iyi.....2
İyi.....3
Fena değil (orta).....4
Kötü.....5

2. Bir yıl öncesi ile kıyasladığınızda, genel olarak sağlığınıza şu anda kaç puan verirsiniz? (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz)

- Şu anda geçen yıla göre çok daha iyi..... 1
Şu anda geçen yıla göre biraz daha iyi 2
Neredeyse aynı 3
Şu anda geçen yıla göre biraz daha kötü.....4
Şu anda geçen yıla göre çok daha kötü.....5

3-12. Aşağıdaki sorular, olağan bir günde yapabileceğiniz aktivitelerle ilgilidir. **Sağlığınız** bu aktivitelerde bulunmanızı engelliyor mu? Eğer öyleyse, ne kadar? (Her satırda 1, 2 veya 3'ü yuvarlak içine alınız)

	Evet, Çok kısıtlı	Evet, Biraz kısıtlı	Hayır, Kısıtlı değil
3. Koşma, ağır eşyaları kaldırma, ağır sporlara katılma gibi ağır aktiviteler	1	2	3
4. Masayı hareket ettirme, elektrik süpürGESİNİ itme, bowling veya golf oynama gibi orta şiddetli aktiviteler	1	2	3
5. Alışveriş torbalarını kaldırma veya taşıma	1	2	3
6. Birkaç kat merdiven çıkma	1	2	3
7. Bir kat merdiven çıkma	1	2	3
8. Eğilme, çömelme veya diz üstüne gelme	1	2	3
9. 1600 metreden fazla yürüme	1	2	3
10. Birkaç sokak yürüme (500-1000m)	1	2	3
11. Bir sokak yürüme (200m)	1	2	3
12. Banyo yapma veya giyinme	1	2	3

13-16. **Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın** sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı? (Her satırda 1 seçenek işaretleyiniz.)

	Evet	Hayır
13. İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	1	2
14. İstedığınızden daha azını mı başardınız?	1	2
15. İş veya diğer etkinliklerinizin türünde kısıtlanma oldu mu?	1	2
16. İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi?	1	2

17-19. **Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın** (örneğin çökkünlük, keder -depresyon- veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı? (Her satırda 1 seçenek işaretleyiniz.)

	Evet	Hayır
17. İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	1	2
18. İsteddiğinizden daha azını mı başardınız?	1	2
19. İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamadınız mı?	1	2

20. **Son 4 hafta boyunca** bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal aktivitelerinizi ne derecede etkiledi?

(Seçeneklerden 1'ini işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi 1

Biraz etkiledi 2

Orta derecede etkiledi 3

Oldukça etkiledi 4

Aşırı derecede etkiledi 5

Ağrı

21. **Son 4 hafta** boyunca ne kadar **bedensel** ağrınız oldu? (Seçeneklerden 1'ini işaretleyiniz)

Hiç 1

Çok hafif 2

Hafif 3

Orta 4

Şiddetli 5

Çok şiddetli 6

22. **Son 4 hafta** boyunca **ağrı**, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi) ne kadar etkiledi? (Seçeneklerden 1'ini işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi 1

Biraz etkiledi 2

Orta derecede etkiledi 3

Oldukça etkiledi 4

Aşırı derecede etkiledi 5

23-32. Aşağıdaki sorular sizin **son 4 hafta boyunca** neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, **son 4 haftadaki** sıklığını göz önüne alarak seçiniz. (Her satırda 1 seçenek işaretleyiniz.)

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23. Kendinizi yaşam/ canlılık dolu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
24. Çok sinirli bir insan oldunuz mu?	1	2	3	4	5	6
25. Kendinizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar üzgün hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
26. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
27. Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
28. Kendinizi kırgın ve hüzünlü hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
29. Kendinizi yıpranmış, çok yorgun hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
30. Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
31. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
32. Sabah uyandığınızda kendinizi dinlenmiş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

33. Son 4 hafta boyunca **bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız** sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) **ne sıklıkta** etkiledi? (Sadece 1 seçeneği işaretleyiniz)

Her zaman 1
 Çoğu zaman 2
 Bazen 3
 Nadiren 4
 Hiçbir zaman 5

Genel Sağlık

34-37. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar DOĞRU veya YANLIŞtır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
34. Bana, diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyormuşum gibi geliyor.	1	2	3	4	5
35. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
36. Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.	1	2	3	4	5
37. Sağlığım mükemmel.	1	2	3	4	5

Sağlığa İlişkin Sıkıntılar

Geçtiğimiz 4 hafta boyunca aşağıdaki sorunlarla hangi sıklıkta karşılaştınız? (Her satırda 1 seçenek işaretleyiniz.)

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
38. Sağlık problemleriniz cesaretinizi kırdı mı?	1	2	3	4	5	6

39. Sağlığınız konusunda hayal kırıklığına uğradınız mı?	1	2	3	4	5	6
40. Sağlığınız hayatınızda endişe kaynağı oldu mu?	1	2	3	4	5	6
41. Sağlık sorunlarınızın bir yük gibi omuzlarınıza çöktüğünü hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

Bilişsel İşlev

Geçtiğimiz 4 hafta boyunca aşağıdaki sorunlarla hangi sıklıkta karşılaştınız? (Her satırda 1 seçenek işaretleyiniz.)

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
42. Konsantre olma (yoğunlaşma) ve düşünme konusunda güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4	5	6
43. Bir aktiviteye uzun süre dikkatinizi verme konusunda	1	2	3	4	5	6
44. Hafıza ile ilgili sorun (unutkanlık) yaşadınız mı?	1	2	3	4	5	6
45. Çevrenizdekiler (aile üyeleri veya akrabalar vb), hafıza veya konsantrasyonla ilgili sorunlarınız olduğunu farkettiler mi?	1	2	3	4	5	6

Cinsel İşlev

46-50. Aşağıdaki sorular cinsel işlevleriniz ve bundan aldığınız doyum ile ilgilidir. Lütfen soruları, **sadece son 4 haftayı** dikkate alarak, mümkün olduğunca doğru yanıtlayınız.

Aşağıdakilerin her biri **son 4 hafta boyunca** sizin için ne kadar sorun oldu? (Her satırda 1 seçenek işaretleyiniz.)

ERKEK	Sorun olmadı	Çok az sorun oldu	Sorun oldu	Büyük sorun oldu
46. Cinsel ilgi azlığı	1	2	3	4
47. Ereksiyonun (penisin sertleşmesinin) gerçekleşmesinde veya sürdürülmesinde güçlük	1	2	3	4
48. Orgazm olmada (boşalmada) güçlük	1	2	3	4
49. Cinsel partneri (eşi) tatmin edebilme becerisi	1	2	3	4

KADIN	Sorun olmadı	Çok az sorun oldu	Sorun oldu	Büyük sorun oldu
46. Cinsel ilgi azlığı	1	2	3	4
47. Vaginada (döl yolunda) kuruluk (yetersiz ıslanma)	1	2	3	4
48. Orgazm olmada güçlük	1	2	3	4
49. Cinsel partneri (eşi) tatmin edebilme becerisi	1	2	3	4

50. Son 4 hafta boyunca genel olarak cinsel işlevleriniz / yeterliliğiniz sizi ne kadar tatmin etti?
(Sadece 1 seçenek işaretleyiniz.)

- Çok tatmin etti 1
Biraz tatmin etti 2
Ne etti, ne etmedi.....3
Pek tatmin etmedi 4
Hiç tatmin etmedi 5

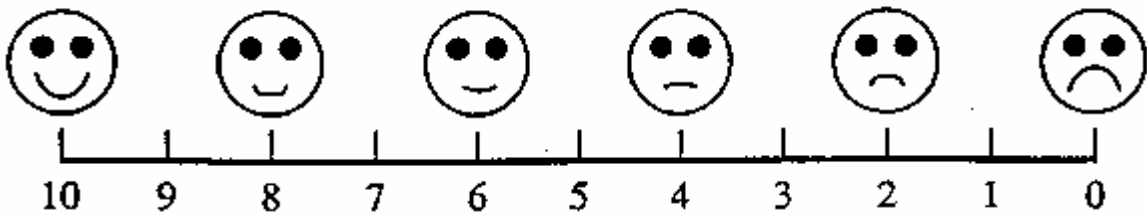
51. Son 4 hafta boyunca, barsak veya idrar sorunlarınız aileniz, arkadaşlarınız ve komşularınızla olan sosyal yaşamınızı ne derecede engelledi?

- Hiç engellemedi 1
Hafif derecede engelledi.....2
Orta derecede engelledi 3
Oldukça engelledi.....4
Aşırı derecede engelledi 5

52. Son 4 hafta boyunca ağrınız yaşamdan zevk almanızı ne derece engelledi? (Sadece 1 seçenek işaretleyiniz.)

- Hiç engellemedi.....1
Hafif derecede engelledi.....2
Orta derecede engelledi 3
Oldukça engelledi.....4
Aşırı derecede engelledi 5

53. Genel olarak yaşam kalitenize kaç puan verirsiniz? (Aşağıdaki şekil üzerinde sadece 1 sayıyı işaretleyiniz)



Olabilecek en iyi yaşam kalitesi

Olabilecek en kötü yaşam kalitesi

54. Yaşamınızı tüm boyutlarıyla bir bütün olarak düşündüğünüzde, duygularınızı en iyi aşağıdakilerden hangisi tanımlar? (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz)

- Berbat 1
Mutsuz.....2
Çoğunlukla memnuniyetsiz 3
Değişken- Bazen memnun, bazen memnuniyetsiz.....4
Çoğunlukla memnun 5
Bir hayli memnun.....6
Çok memnun 7

V. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOM DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (GSRS)

Bu ölçek GEÇEN HAFTA BOYUNCA kendinizi nasıl hissettiğiniz ve durumunuzun nasıl olduğu hakkında sorular içermektedir. Sizi ve durumunuzu en iyi tarif eden seçeneğin kutusunu “X” ile işaretleyiniz.

	Hiç rahatsızlık yok	Çok az rahatsızlık var	Hafif rahatsızlık var	Orta derece rahatsızlık var	Biraz şiddetli rahatsızlık var	Şiddetli rahatsızlık var	Çok şiddetli rahatsızlık var
1. Geçen hafta süresince KARNİNİZİN ÜST KISMINDA veya MİDE BOŞLUĞUNUZDA BİR AĞRI VEYA RAHATSIZLIK hissettiniz mi?							
2. Geçen hafta süresince MİDE YANMASINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Mide yanması, göğüste hoş olmayan bir sızlama ya da yanma hissi anlamına gelmektedir.)							
3. Geçen hafta süresince REFLÜYE bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Reflü, küçük miktarlarda ekşi ya da acı sıvının mideden boğaza doğru geri çıkışı anlamına gelir.)							
4. Geçen hafta süresince midenizde AÇLIK AĞRILARINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Midedeki bu boşluk hissi, öğünler arasında yemek yeme ihtiyacı ile ilişkilidir.)							
5. Geçen hafta süresince MİDE BULANTISINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Midedeki bu boşluk hissi, öğünler arasında yemek yeme ihtiyacı ile ilişkilidir.)							
6. Geçen hafta süresince midenizde GURULDAMAYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Guruldama, midedeki titreşimler veya gürültüler anlamına gelmektedir.)							
7. Geçen hafta süresince midenizde ŞİŞKİNLİĞE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Şişkinlik hissi, çoğu zaman midedeki gaz veya hava ile bağlantılı olan şişme anlamına gelmektedir.)							
8. Geçen hafta süresince GEĞİMEYE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Geğirme, midedeki gaz veya havanın ağızdan çıkarılması anlamına gelmekte olup, genellikle mide şişkinliğini rahatlatmakla bağlantılıdır.)							
9. Geçen hafta süresince GAZ ÇIKARMA/YELLENME şikayetlerinize ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Gaz çıkarma, bağırsaklardan hava veya gaz çıkarma gereksinimi anlamına gelir çoğu zaman şişkinlik hissini gidermekle rahatlamakla bağlantılıdır.)							
10. Geçen hafta süresince KABIZLIĞA ilişkin rahatsızlık hissettiniz mi? (Kabızlık, bağırsakların boşalma yeteneğinin azalması anlamına gelmektedir.)							
11. Geçen hafta süresince İŞHALE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (İshal, bağırsakların çok sık bir şekilde boşalması anlamına gelmektedir.)							
12. Geçen hafta süresince YUMUŞAK DIŞKI ÇIKARMAYA İLİŞKİN ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Eğer dışkıyı sert ile yumuşak arasında değiştiyse bu soru sadece dışkının yumuşak olmasının sizi ne derece rahatsız ettiğiyle ilgilidir.)							
13. Geçen hafta süresince ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Eğer dışkıyı sert ile yumuşak arasında değiştiyse bu soru sadece dışkının sert olmasının sizi ne derece rahatsız ettiğiyle ilgilidir.)							
14. Geçen hafta süresince ACİL BİR ŞEKİLDE DIŞKILAMA İHTİYACI hissettiniz mi? (Bu durum çoğu zaman dışkılama durumunu tamamen kontrol edememe hissi ile bağlantılıdır.)							
15. Geçen hafta süresince tuvalete gittiğinizde, BAĞIRSAKLARINIZI TAMAMEN BOŞALMADIĞINIZI hissettiniz mi? (Bağırsakları tamamen boşaltamama hissi, daha fazla dışkı çıkarma ihtiyacını duymamız anlamına gelmektedir.)							

VI. DEPRESYON, ANKSİYETE VE STRES ÖLÇEĞİ (DASÖ-21)

Lütfen her bir ifadeyi okuyup 0, 1, 2 veya 3'ten size **GEÇEN HAFTA BOYUNCA** en uygun olan rakamı yuvarlak içine alınız. Soruların doğru veya yanlış bir cevabı yoktur.

Sorulara aşağıdaki skalaya göre cevap veriniz:

0	1	2	3
Bana hiçbir şekilde uygun değil	Bir dereceye kadar veya bazı zamanlarda bana uygun	Ciddi derecede veya zamanın önemli bir bölümünde bana uygun	Çok fazla veya zamanın çoğunda bana uygun
HİÇBİR ZAMAN	BAZEN	OLDUKÇA SIK	HER ZAMAN

SON BİR HAFTA İÇİNDE

1	Sakinleşip rahatlamak bana zor geldi.	0	1	2	3
2	Ağzımın kuruduğunu fark ettim.	0	1	2	3
3	Hiçbir şekilde olumlu duygular hissedemeyecekmişim gibi geldi.	0	1	2	3
4	Nefes alma güçlüğü yaşadım (örn., aşırı derecede hızlı nefes alma, fiziksel egzersiz olmadığı halde nefessiz kalma)	0	1	2	3
5	Bir şeyleri yaparken başlamakta zorluk çektiğimi fark ettim.	0	1	2	3
6	Olaylara aşırı tepki vermeye meyilliydim.	0	1	2	3
7	Titremeler yaşadım (örn., ellerimde)	0	1	2	3
8	Bendeki gerginliğin büyük ölçüde enerjimi harcadığımı hissettim.	0	1	2	3
9	Beni panikletebilen ve kendimi aptal gibi hissedebileceğim durumlardan endişe duydum.	0	1	2	3
10	Hiçbir beklentimin olmadığını hissettim.	0	1	2	3
11	Tedirgin olduğumu fark ettim.	0	1	2	3
12	Rahatlamak bana zor geldi.	0	1	2	3
13	Kendimi morali bozuk ve canı sıkkın hissettim.	0	1	2	3
14	Yaptığım şeyden beni alıkoyan hiçbir şeye karşı tahammülüm yoktu.	0	1	2	3
15	Kendimi paniklemeye yakın hissettim.	0	1	2	3
16	Hiçbir şeye karşı bir istek duyamadım.	0	1	2	3
17	Bir insan olarak çok fazla değerimin olmadığını hissettim.	0	1	2	3
18	Oldukça alıngan olduğumu hissettim.	0	1	2	3
19	Fiziksel bir egzersiz yapmadığım halde kalbimin hareketlerini fark edebiliyordum (örn., kalp atış hızında artış hissi, atışlarda düzensizlik)	0	1	2	3
20	Ortada bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim.	0	1	2	3
21	Hayatın anlamsız olduğunu hissettim.	0	1	2	3

VII. BESİN TÜKETİM KAYDI

Öğünler	Besin adı	Miktar	İçerik
Sabah			
Kuşluk			
Öğle			
İkindi			
Akşam			
Gece			

VIII. PİTTSBURGH UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?---- saat
5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

Haftada	Hiç yok	1'den az	1-2 kez	3'ten çok
a. 30 dak içerisinde uykuya dalamadım				
b. Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım				
c. Banyoyu kullanmak zorunda				
d. Rahat nefes alamadım				
e. Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f. Soğuk hissettim				
g. Sıcak hissettim				
h. Kötü rüya gördüm				
i. Ağrım oldu				
j. Diğer nedenler				

6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?

- ☐ Hiç yok ☐ 1'den az ☐ 1-2 kez ☐ 3'ten çok

7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanıkken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?

- ☐ Hiç yok ☐ 1'den az ☐ 1-2 kez ☐ 3'ten çok

8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?

- ☐ Hiç yok ☐ 1'den az ☐ 1-2 kez ☐ 3'ten çok

9) Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ çok iyi ☐ oldukça iyi ☐ oldukça kötü ☐ çok kötü

VIII. Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği

Aşağıdaki on ifade sizin genellikle nasıl hissettiğinizi anlamak için verilmiştir. Her ifade için “hiçbir zaman” ve “her zaman” arasında değişen beş cevaptan birini seçebilirsiniz.

Lütfen her cümle için size uygun olan cevabı seçin. Şimdiki durumda herhangi bir yakınmanız yoksa bile, lütfen her soruya bir cevap verin.

1. Hiçbir zaman
2. Bazen (ayda bir veya daha az)
3. Genellikle (yaklaşık olarak ayda birkaç kez)
4. Sıklıkla (hemen her hafta)
5. Her zaman (hemen her gün)

	Hiçbir zaman	Bazen	Genellikle	Sıklıkla	Her zaman
1.Yorgunluktan dolayı rahatsızım					
2.Çok çabuk yorulurum					
3.Gün boyunca fazla bir şey yapmıyorum					
4.Günlük yaşam için yeterli enerjim var					
5.Bedensel olarak tükenmiş hissediyorum					
6. Bir şeye başlamakta sorun yaşıyorum					
7.Berrak düşünmede sorunlarım var					
8.Hiç bir şey yapmak için istek duymuyorum					
9.Zihinsel olarak tükenmiş hissediyorum					
10.Bir şey yaparken oldukça iyi odaklanabiliyorum					

Ek-2 Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (VAKA)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmanın amacı MS hastalarında glutensiz diyetin hastalıkla ilintili sakatlık durumu, yaşam kalitesi, gastrointestinal sistem, duyu durumları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Anketteki soruları cevaplamanız istenecektir. Antropometrik ölçümlerinizi (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi) alınacaktır. Çalışmanın başında ve 6. Ayın sonunda 5 mL kan alınacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yok
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Anketi doldurmak 30 dk'lık süre alacaktır. Kan vermeniz 5 dk'lık bir zaman alacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Araştırmaya tahmini 58 hastanın katılması beklenmektedir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Kan alma işlemi bu konuda yetki sahibi bir hemşire tarafından rutin kan alma prosedürlerine uygun şekilde yapılacaktır. Sizden alınacak olan kanlar Ege Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarında saklanacak ve analizleri yapılacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Anketteki sorulara doğru cevap vermeniz ve eksiksiz olarak tamamlamanız 6 ay süresince glutensiz diyet uygulamanız Sorumlu araştırmacı ile iletişim içinde olmanız ve bir sorun ile karşılaştığınızda bilgilendirmeniz Uygulanan araştırma şemasına uymanız sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? Glutensiz diyetin MS hastalığının patogenezinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda özellikli hastalıkla ilintili sakatlık durumunun iyileştiği, yaşam kalitesinin arttığı, ağrılarının azaldığı, fiziksel yeterliliklerinin arttığı görülmüştür. Buna ek olarak düzenli diyetisyen kontrolünde olup beslenme durumunuz değerlendirilecek ve antropometrik ölçümlerinizi alınacaktır.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Anketin herhangi bir yerini doldurmayı reddetmeniz durumunda, diyete uyumun olmaması, gluten içeren besin tüketimi durumunda araştırmaya katılımınız sona erdirilecektir
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Çalışmaya katılma ile ilgili beklenen bir zarar bulunmamaktadır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlı kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda sizinle ilgili veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılabilir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Alternatif bir yöntem uygulanmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

- 1- Adı, soyadı:
- 2- Ulaşılabilir telefon numarası:
- 3- Görev yeri:

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU(KONTROL)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmanın amacı MS hastalarında glutensiz diyetin hastalıkla ilintili sakatlık durumu, yaşam kalitesi, gastrointesinal sistem, duyu durumları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.
Size nasıl bir uygulama yapılacak? Anketteki soruları cevaplamanız istenecektir. Antropometrik ölçümlerinizi (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi) alınacaktır. Çalışmanın başında ve 6. Ayın sonunda 5 mL kan alınacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yok
Ne kadar zamanınızı alacak? Anketi doldurmak 30 dk'lık süre alacaktır. Kan vermeniz 5 dk'lık bir zaman alacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Araştırmaya tahmini 58 hastanın katılması beklenmektedir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Kan alma işlemi bu konuda yetki sahibi bir hemşire tarafından rutin kan alma prosedürlerine uygun şekilde yapılacaktır. Sizden alınacak olan kanlar Ege Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarında saklanacak ve analizleri yapılacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Anketteki sorulara doğru cevap vermeniz ve eksiksiz olarak tamamlamanız Sorumlu araştırmacı ile iletişim içinde olmanız ve bir sorun ile karşılaştığınızda bilgilendirmeniz Uygulanan araştırma şemasına uymanız sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Uzman bir diyetisyen kontrolünde olup beslenme durumunuz değerlendirilecek ve antropometrik ölçümlerinizi alınacaktır.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Anketin herhangi bir yerini doldurmayı veya kan vermeyi reddetmeniz durumunda araştırmaya katılımınız sona erdirecektir
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Çalışmaya katılma ile ilgili beklenen bir zarar bulunmamaktadır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlı kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda sizinle ilgili veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılabilir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Alternatif bir yöntem uygulanmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 3- Görev yeri:

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Ek-3 Etik Kurul Belgesi

T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.						
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Aslı Uçar				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Beslenme ve Diyetetik				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü				
	DESTEKLEYİCİ	-				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi				
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-				
	BİLGİLENDİRME FORMU	-				
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	DİĞER	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 19-5.2T/20	Tarih: 29.05.2019				
	Yukanda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi				Sayfa 1/2



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Sklerozis Hastalarında Glutensiz Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 19-5.2T/ 20					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabılın (**)	İmza	
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya BD.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Klinik Biyokimya BD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU ÇAKAL Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Recı MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		

- * Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Aliye

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
22	28.09.2011/05	2/2