



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON ANABİLİMDALI
DOKTORA TEZİ**

**MULTİPLE SKLEROZ TANILI BİREYLERDE AEROBİK
EGZERSİZİN NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLER VE
FONKSİYONELLİK ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Furkan BİLEK

**Haziran 2021
DENİZLİ**

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MULTİPLE SKLEROZ TANILI BİREYLERDE AEROBİK EGZERSİZİN
NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLER VE FONKSİYONELLİK ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON ANABİLİMDALİ
DOKTORA TEZİ**

Furkan BİLEK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nilüfer ÇETİŞLİ KORKMAZ

Denizli, 2021

YAYIN BEYAN SAYFASI

Pamukkale Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uygulama Esasları Yönergesi Madde 24-(2) “Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencileri için: Doktora tez savunma sınavından önce, doktora bilim alanında kendisinin yazar olduğu uluslararası atif indeksleri kapsamında yer alan bir dergide basılmış ya da basılmak üzere kesin kabulü yapılmış en az bir makalesi olan öğrenciler tez savunma sınavına alınır. Yüksek lisans tezinin yayın haline getirilmiş olması bu kapsamda değerlendirilmez. Bu ek koşulu yerine getirmeyen öğrenciler, tez savunma sınavına alınmazlar” gereğince yapılan yayın/yayınların listesi aşağıdadır (Tam metin/metinleri ekte sunulmuştur):

Ek-1. **Bilek F**, Deniz G, Ercan Z, Cetisli Korkmaz N, Alkan G. The effect of additional neuromuscular electrical stimulation applied to erector spinae muscles on functional capacity, balance and mobility in post stroke patients. *NeuroRehabilitation* 2020; 47 (2): 181-189 doi: 10.3233/NRE-203114.

Ek-2. Demir CF, **Bilek F**, Balgetir, F. Neuropsychological Changes during the COVID-19 Pandemic in Multiple Sclerosis Patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2020; 78 (9): 570-575. doi: 10.1590/0004-282x20200122

Ek-3. **Bilek F**, Cetisli Korkmaz N. Symptom Specific Physiotherapy and Rehabilitation in Multi-System Atrophy: A Case Study. *Journal of Sport and Kinetic Movement* 2020; 35 (1): 28-32.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Furkan BİLEK

İmza :

ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ TANILI BİREYLERDE AEROBİK EGZERSİZİN NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLER VE FONKSİYONELLİK ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Furkan BİLEK

Doktora Tezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Nilüfer ÇETİŞLİ KORKMAZ

Haziran 2021, 115 sayfa

Bu çalışmanın amacı Multiple Skleroz (MS) tanılı bireylerde aerobik egzersizin nörofizyolojik değerler ve fonksiyonellik üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya dâhil edilen Relapsing-Remitting tip MS (RRMS) tanılı bireyler ise Frenkel Koordinasyon Egzersizleri (FKE) (n = 16) ve Frenkel Koordinasyon Egzersizleri yaklaşımına ek olarak uygulanan aerobik egzersiz (FKE-AE) grubu (n = 16) olmak üzere randomize olarak iki gruba ayrıldı. FKE grubu sadece fonksiyonel seviyelerine uygun FKE yaklaşımı ile FKE-AE grubu ise FKE yaklaşımına ek olarak orta şiddetteki AE'ler 6 hafta süresince uygulandı. Katılımcılar tedavi öncesi ve sonrası; maksimum aerobik kapasiteleri (VO_{2maks}), zirve dakika ventilasyonu (VE_{zirve}), İrisin hormon düzeyi ve elektromiyografi değerleri, Modifiye Borg Ölçeği, Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit (MSFK), Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği (ADDÖ), Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (LMSYKÖ) ile değerlendirildi.

Tedavi sonrasında VE_{zirve} , MSFK'nin tüm alt parametreleri, ADDÖ'nün Duruş/Yürüyüş, Kinetik alt parametre ve toplam değerleri ve BDÖ değerleri her iki grupta da anlamlı düzeyde farklı iken sadece FKE-AE grubunda VO_{2maks} , İrisin hormon düzeyi, YEÖ'nin tüm alt parametreleri ve LMSYKÖ'de olumlu yönde anlamlı farklılıklar kaydedildi ($p < 0,05$). Tedavi öncesinde gruplar benzer iken, FKE-AE grubundaki olumlu gelişmeler ile tedavi sonrasında VO_{2maks} , VE_{zirve} , MSFK, ADDÖ ve YEÖ'de gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Hem FKE programı hem de FKE yaklaşımına ek olarak VO_{2maks} 'ın %50-60 şiddetinde uygulanan AE programı RRMS'li bireylerde semptomları artırmadan nörofizyolojik ve fonksiyonellik verilerinde iyileşme sağlamak amacıyla uygulanabilecek olan güvenli ve etkin fizyoterapi ve rehabilitasyon protokolleridir. FKE ve özellikle de FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan AE programlarının nörofizyolojik değerler ve fonksiyonellik üzerine etkilerini genelleştirebilmek ve literatüre standardize protokollerin geliştirilmesinde katkıda bulunmak için farklı MS tiplerinin de dâhil edildiği, farklı şiddetteki protokollerin etkilerinin incelendiği ve uzun dönem takipli ileriki çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Frenkel Koordinasyon Egzersizleri, aerobik egzersiz, İrisin hormonu, fonksiyonel kapasite, Multiple Skleroz.

Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2020SABE020).

ABSTRACT**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF AEROBIC EXERCISE ON
NEUROPHYSIOLOGICAL VALUES AND FUNCTIONALITY IN MULTIPLE
SCLEROSIS**

BILEK, Furkan

PhD Thesis in Department of Physical Therapy and Rehabilitation

Supervisor: Prof. Dr. Nilufer CETISLI KORKMAZ

June 2021, 115 pages

The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise on neurophysiological values and functionality in individuals diagnosed with Multiple Sclerosis (MS).

Individuals with Relapsing-Remitting type MS (RRMS) included in the study were randomly divided into two groups, as Frenkel Coordination Exercises(FCE) (n=16) and the aerobic exercise applied in addition to FCE approach(FCE-AE) group (n=16). For 6 weeks, only FCE, according to their functional levels, was applied to the FCE group, in addition to the FCE medium-severity AEs were applied to FCE-AE group. Participants pre and post treatment; maximum aerobic capacity(VO_{2max}), peak minute ventilation(VE_{peak}), Irisin hormon levels, electromyography values, the Modified Borg Scale, Multiple Sclerosis Functional Composite(MSFC), and Scale for Assessment and Rating of Ataxia(SARA), Fatigue Impact Scale(FIS), Beck Depression Inventory(BDI), and The Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life scale(LMSQoL) were evaluated.

Post-treatment VE_{peak} , MSFC's all sub-parameters', Posture/Gait, Kinetic and total SARA's and BDI's scores were significantly different in both groups, while only VO_{2max} , Irisin hormone level, FIS's all sub-parameters and LMSQoL were significantly different in FCE-AE group($p<0.05$). While the groups were similar before the treatment, positive developments in the FCE-AE group was determined and after treatment VO_{2max} , VE_{peak} , MSFC, SARA and FIS scores were significantly different between the groups($p<0.05$).

Both the FCE program and the AE program applied at 50-60% of the VO_{2max} in addition to FCE approach are safe and effective physiotherapy and rehabilitation protocols that can be applied to improve neurophysiological and functionality variables in RRMS individuals without increasing symptoms. Further studies including different types of MS, examining the effects of protocols with different severity and long-term follow-up are needed in order to generalize the effects of FCE and AE applied in addition to the FCE programs on neurophysiological values and functionality and to contribute to the development of standardized protocols for the literature.

Keywords: Frenkel Coordination Exercises, aerobic exercise Irisin hormone, functional capacity, Multiple Sclerosis,

This study was supported by PAU Scientific Research Projects Coordinatorship (Project No: 2020SABE020).

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam sürecimin her aşamasında, engin bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, tezimin yürütülmesinde hoşgörü, sabır ve samimiyetle desteğini esirgemeyen, sadece akademik hayatıma değil sosyal hayatıma da çok değerli katkıları olan, her zaman örnek alacağım değerli danışman hocam Prof. Dr. Nilüfer ÇETİŞLİ KORKMAZ'a,

Tez süresince değerli tecrübelerini ve poliklinik imkânlarını esirgemeyen Fırat Üniversitesi Nöroloji ABD üyelerinden Prof. Dr. Caner Feyzi DEMİR'e,

Doktora eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen başta bölüm başkanım Dr. Öğr. Üyesi Zübeyde ERCAN'a ve mesai arkadaşlarıma,

Tezimin İzleme Komitesi'nde bulunan, değerli tavsiyeleri ve katkılarıyla tezime destek veren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuba CAN AKMAN'a,

Nörolojik problemlerine rağmen tezime destek vererek beni cesaretlendiren tüm katılımcılara,

Eğitimim süresince hem arkadaşlığını hem de bilgi ve tecrübelerini cömertçe sunan çok değerli arkadaşlarım Fatih TEKİN, Aziz DENGİZ ve Mustafa BURAK'a,

Doktora eğitimim boyunca burslarıyla destek olan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destekleme Birimi'ne (BİDEB),

Bu proje Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2020SABE020). Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi'ne,

Beni yetiştiren, hayatımın her aşamasında benden desteklerini, sevgi ve emeklerini esirgemeyen anneme, babama ve tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç.....	3
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	4
2.1. Multiple Skleroz'un Tanımı.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Görülme Sıklığı.....	5
2.4. Etiyoloji.....	5
2.5. Patogenez.....	6
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular.....	8
2.6.1. Serebellar fonksiyon bozukluğu.....	9
2.6.2. Beyin sapı fonksiyon bozukluğu.....	10
2.6.3. Motor bozukluklar.....	10
2.6.4. Yorgunluk.....	11
2.6.5. Duyu / Somatosensoriyal bozukluklar.....	12
2.6.6. Bilişsel işlev bozuklukları.....	12
2.6.7. Emosyonel bozukluklar.....	13
2.6.8. Diğer bozukluklar.....	13
2.7. Multiple Sklerozun Alt Tipleri.....	14
2.7.1. Klinik İzole Sendrom.....	15
2.7.2. Relapsing MS.....	15
2.7.3. Progresif MS.....	15

2.7.4.	Radyolojik izole sendrom.....	15
2.7.5.	Benign MS.....	16
2.8.	Multiple Skleroz'da Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	16
2.8.1.	Tanı kriterleri ve yöntemleri.....	16
2.8.2.	Ayırıcı tanı.....	18
2.9.	Tedavi.....	18
2.9.1.	Farmakolojik tedavi.....	18
2.9.2.	Fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları.....	20
2.10.	Frenkel Koordinasyon Egzersizleri.....	22
2.10.1.	FKE'nin uygulama süresi ve sıklığı.....	23
2.10.2.	FKE'de temel kurallar.....	23
2.10.3.	FKE'nin faydaları.....	24
2.11.	Aerobik Egzersizler.....	24
2.11.1.	AE'nin şiddetini belirleme yöntemleri.....	25
2.11.2.	AE'nin uygulama süresi ve sıklığı.....	26
2.11.3.	AE'in temel kuralları	26
2.11.4.	AE'in faydaları.....	26
2.12.	Hipotezler.....	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1.	Etik Kurul Onayı.....	28
3.2.	Çalışmanın Yapıldığı Yer.....	28
3.3.	Çalışma Süresi.....	28
3.4.	Olgular ve Randomizasyon.....	28
3.5.	Kayıt ve Değerlendirme.....	31
3.5.1.	Sosyodemografik ve kayıt bilgileri.....	31
3.5.2.	Nörofizyolojik değerlendirmeler.....	31
3.5.2.1.	Kardiyopulmoner değerlendirme.....	31
3.5.2.2.	Modifiye Borg Ölçeği.....	32
3.5.2.3.	Yüzeysel elektromiyografi.....	32
3.5.2.4.	İrisin hormon düzeyinin değerlendirilmesi.....	34
3.5.3.	Fonksiyonellik değerlendirmeleri.....	35
3.5.3.1.	Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit.....	35
3.5.3.2.	Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği.....	38
3.5.3.3.	Yorgunluk Etki Ölçeği.....	38
3.5.3.4.	Beck Depresyon Ölçeği.....	39
3.5.3.5.	Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	40

3.6.	Gruplara Uygulanan Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Programları.....	40
3.6.1.	Aerobik egzersiz.....	40
3.6.2.	Frenkel Koordinasyon Egzersizleri.....	41
3.7.	İstatistiksel Analiz.....	42
4.	BULGULAR.....	44
4.1.	Grupların Demografik Özellikleri.....	44
4.2.	Bulguların Grup İçi Karşılaştırmaları.....	45
4.2.1.	Nörofizyolojik değerlendirmeler.....	47
4.2.1.1.	Kardiyopulmoner.....	47
4.2.1.2.	Yüzeyel elektromiyografi	48
4.2.1.3.	İrisin hormon düzeyi.....	53
4.2.2.	Fonksiyonellik değerlendirmeleri.....	54
4.2.2.1.	Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit.....	54
4.2.2.2.	Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği.....	55
4.2.2.3.	Yorgunluk Etki Ölçeği.....	56
4.2.2.4.	Beck Depresyon Ölçeği.....	57
4.2.2.5.	Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	57
4.3.	Gruplar Arası Farklılıkların İncelenmesi.....	59
4.3.1.	Nörofizyolojik değerlendirmeler.....	59
4.3.1.1.	Kardiyopulmoner.....	59
4.3.1.2.	Yüzeyel elektromiyografi	59
4.3.1.3.	İrisin hormon düzeyi.....	62
4.3.2.	Fonksiyonellik değerlendirmeleri.....	66
4.3.2.1.	Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit.....	66
4.3.2.2.	Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği.....	66
4.3.2.3.	Yorgunluk Etki Ölçeği.....	70
4.3.2.4.	Beck Depresyon Ölçeği.....	70
4.3.2.5.	Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	70
5.	TARTIŞMA.....	71
6.	SONUÇLAR.....	100
7.	KAYNAKLAR.....	102
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	116
9.	EKLER	
Ek-1.	Bilek F , Deniz G, Ercan Z, Cetisli Korkmaz N, Alkan G. The effect of additional neuromuscular electrical stimulation applied to erector spinae muscles on functional capacity, balance and mobility in post stroke	

- patients. **NeuroRehabilitation** 2020; 47 (2): 181-189 doi: 10.3233/NRE-203114.
- Ek-2. Demir CF, **Bilek F**, Balgetir, F. Neuropsychological Changes during the COVID-19 Pandemic in Multiple Sclerosis Patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria** 2020; 78 (9): 570-575. doi: 10.1590/0004-282x20200122
- Ek-3. **Bilek F**, Cetisli Korkmaz N. Symptom Specific Physiotherapy and Rehabilitation in Multi-System Atrophy: A Case Study. **Journal of Sport and Kinetic Movement** 2020; 35 (1): 28-32.
- Ek-4. Etik Kurul Onay Belgesi
- Ek-5. Hasta Değerlendirme Formu
- Ek-6. Resim ekimi ve Kullanımı Yayın Hakkı Devir Sözleşmesi Formu

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1 Çalışmanın yöntemsel şeması.....	30
Şekil 4.1 Grupların GEDÖ dağılımları.....	46
Şekil 4.2 Grupların çalışma durumları dağılımı.....	46
Şekil 4.3 Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların eğitim durumları.....	47
Şekil 4.4 Grupların MBÖ verileri	48
Şekil 4.5 Grupların VO _{2maks} verileri	48
Şekil 4.6 Grupların İrisin hormon düzey verileri.....	54
Şekil 4.7 Grupların 25 Adım Yürüme Testi verileri.....	54
Şekil 4.8 Grupların Beck Depresyon Ölçeği puanları.....	57

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 2.1	Multiple Skleroz tanılı hastalarda gözlenen belirtiler	8
Tablo 2.2	2017 Revize McDonald kriterleri.....	17
Tablo 4.1	Grupların demografik özellikleri.....	44
Tablo 4.2	Grupların tanımlayıcı özellikleri.....	45
Tablo 4.3	Grupların tedavi öncesi ve sonrası kardiyopulmoner verileri.....	49
Tablo 4.4	Grupların tedavi öncesi ve sonrası motor sinir ileti hızı değerleri....	50
Tablo 4.5	Grupların tedavi öncesi ve sonrası duyu siniri ileti hızı değerleri....	51
Tablo 4.6	Grupların tedavi öncesi ve sonrası F yanıtı ortalama değerleri.....	52
Tablo 4.7	Grupların tedavi öncesi ve sonrası H refleksi latans değerleri.....	53
Tablo 4.8	Grupların tedavi öncesi ve sonrası İrisin hormonu düzeyi.....	53
Tablo 4.9	Grupların tedavi öncesi ve sonrası Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit puanları	55
Tablo 4.10	Grupların tedavi öncesi ve sonrası Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği puanları.....	56
Tablo 4.11	Grupların tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Etki Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği ve Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği puanları.....	58
Tablo 4.12	Kardiyopulmoner verilerin gruplar arası karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.13	Motor sinir ileti hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.14	Duyu siniri ileti hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.15	F yanıtı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.16	H refleksi latans değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.17	İrisin hormon düzeyi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.18	Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit puanlarının gruplar arası karşılaştırılması	67
Tablo 4.19	Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği puanlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.20	Yorgunluk, emosyonel durum ve yaşam kalitesi düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	69

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 3.1 Cosmed FitMate Pro® marka cihaz ile kardiyopulmoner testi.....	32
Resim 3.2 Medtronic ENT® cihazı ile yüzeyel EMG değerlendirmesi.....	34
Resim 3.3 Nüve® NF615 marka santrifüj cihazı ile kanların serumlarına ayrılması.....	35
Resim 3.4 Wisd® marka dondurucuda serumların saklanması.....	35
Resim 3.5 25 Adım Yürüme Testi.....	36
Resim 3.6 9 Delikli PEG Testi.....	37
Resim 3.7 Adımlı İşitsel Seri Ekleme - 3 Testi	38
Resim 3.8 ADDÖ üst ekstremitte ataksi değerlendirmesi.....	39
Resim 3.9 ADDÖ alt ekstremitte ataksi değerlendirmesi.....	39
Resim 3.10 Aerobik egzersiz uygulaması.....	41
Resim 3.11 Frenkel Koordinasyon Egzersizleri.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%.....	Yüzde oran
=	Eşittir
25AYT.....	25 Adım Yürüme Testi
9DPT.....	9 Delikli Peg Testi
ADDÖ.....	Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği
AE.....	Aerobik Egzersiz
AYD.....	Algılanan Yorgunluğun Derecelendirilmesi
BDNF.....	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BDÖ.....	Beck Depresyon Ölçeği
BKAP.....	Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
BKİ.....	Beden Kitle İndeksini
BOS.....	Beyin Omurilik Sıvısı
DK.....	Dakika
DS.....	Doğru Sayısı
EBV.....	Epstein-Barr Virüsü
EMG.....	Elektromiyografi
FKE.....	Frenkel Koordinasyon Egzersiz
FNDC5.....	Fibronektin Tip III Domain 5
GEDÖ.....	Genişlemiş Engellilik Durum Ölçeği
GYA.....	Günlük Yaşam Aktiviteleri
HLA.....	İnsan Lökosit Antijeni
IFN.....	İnterferon
IL.....	İnterlökin
İNO.....	İnternükleer Oftalmopleji
KBB.....	Kan Beyin Bariyeri
KH.....	Kalp Hızı
LMSYKÖ.....	Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği
MBÖ.....	Modifiye Borg Ölçeği
MET.....	Metabolik Eşik Değer
mL.....	Mililitre
MMP	Matris Metaloproteinaz
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS.....	Multiple Skleroz
MSFK.....	Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit
MSS.....	Merkezi Sinir Sistemi
n	Denek sayısı
Ng.....	Nanogram
NO.....	Nitrik Oksit
OKB.....	Oligoklonal Band
Ort	Aritmetik ortalama
p.....	Önemlilik Düzeyi

PASAT.....	Tempolu İşitsel Seri Ekleme Testi
PPMS.....	Primer Progresif Multiple Skleroz
RRMS.....	Relapsing Remitting Multiple Skleroz
SPMS.....	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SS.....	Standart sapma
SSS.....	Santral Sinir Sistemi
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TÖ.....	Tedavi Öncesi
TS.....	Tedavi Sonrası
VE _{zirve}	Maksimum Dakika Ventilasyonu
VO _{2maks}	Maksimal Aerobik Kapasite
W.....	Watt
YEÖ.....	Yorgunluk Etki Ölçeği
χ^2	Bağımsız Gruplarda ki-kare Testi

1. GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS), daha çok genç popülasyonda görülen, merkezi sinir sisteminin kronik, ilerleyici inflamatuvar ve otoimmün bir hastalığıdır. Yaklaşık olarak Dünyada 2,5 milyon insanı etkileyen MS, erkeklere oranla kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür. Zamansal ve uzaysal olarak Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) hasarlanmasıyla çeşitli belirti ve bulgular ortaya çıkar. Hastalığın bulgu ve belirtileri lezyonun yerine göre değişkenlik göstermekle birlikte; sıklıkla kuvvet kayıpları, spastisite, duyu bozuklukları, yorgunluk, ataksi, otonomik disfonksiyon ve görme keskinliğinde azalma görülmektedir (Frohman vd 2006, Montalban vd 2018).

MS'li bireylerde belirtilerin yönetimi ve fonksiyonun rehabilitasyonu için davranışsal bir yaklaşım olarak egzersize olan ilgi artmaktadır. Bu, kısmen MS'te fonksiyonun geri kazanılmasında rehabilitasyonun öncelikli bir yaklaşım olduğunun kabul edilmesine dayanır (Dalgas ve Stenager 2014). 1970'lerden önce, her türlü fiziksel hareket ve egzersizin MS'li bireylerde yorgunluğa ve yeni sorunlara neden olabileceği ve bu nedenle bunlardan kaçınılması gerektiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, zamanla fiziksel egzersizlerin MS'li bireyler için faydalı olabileceği, yorgunluklarını azaltabileceği ve güçlerini, dayanıklılıklarını ve yaşam kalitesini arttırabildiği kabul edilmiştir (Gervasoni vd 2019, Rietberg vd 2005). Egzersizin MS'li bireylerde fonksiyonelliği, aerobik kondisyonu, gücü, yorgunluğu, yaşam kalitesini, depresyonu ve bilişsel işlevleri geliştirme ve / veya koruma potansiyeli olduğu gösterilmiştir (Motl vd 2005). Aerobik Egzersizlerin (AE), tepe oksijen alımında, kas gücünde ve enduransta artış, yorgunlukta azalma, aktivite düzeyinde, denge ve yürüme paternlerinde gelişme sağladığı bildirilmiştir (Baquet vd 2018, Kara vd 2017, Sadeghi Bahmani vd 2019).

MS tanılı bireylerde ataksi nedeniyle meydana gelen denge ve koordinasyon problemleri, hareket güçlüğüne neden olan MS hastalığının ortak belirtileridir. Bu belirtilerin tedavisi amacıyla uygulanan Frenkel Koordinasyon Egzersiz (FKE) programları, denge, koordinasyon ve postüral reaksiyonların iyileştirilmesinin yanı sıra proksimal kas ve gövde stabilizasyonunun artırılması bakımından da önemlidir. Bu

yöntemde hareketler istemli ve derecelendirilmiş olarak yapılır, egzersizlerde ilerleme, hareketin hızı, genişliği ve karmaşıklığında değişiklikler yaparak sağlanmaktadır. Literatürde FKE programı ile ilgili fikir birliği olmamak ile birlikte MS'de ekstremitte ataksisi için FKE tedavi programı tercih edilmektedir (Afrasiabifar vd 2018, Armutlu vd 2001, Kielnar vd 2009).

MS'te periferik sinir tutulumunun elektrodiagnostik değerlendirilmesi, sinir iletim hızı parametrelerindeki önemli değişiklikler bağlamında periferik demiyelinizasyonu gösterebilir (Valè vd 2020). Yirmi iki hafif engelli MS'li bireylerde duyuusal sinirlerin iletim hızlarının araştırıldığı bir çalışmada, incelenen sinirlerin % 14,7'sinde ve MS hastalarının % 45.5'inde sinir iletim hızı parametrelerinde anormallikler olduğunu belirtmiştir (Sarova-Pinhas vd 1995). MS'li bireylerdeki periferik problemler potansiyel olarak merkezi demiyelinizasyondan kaynaklanabilir. Elektrodiagnostik değerlendirilme yöntemleri, benzer otoimmün mekanizmaların periferik demiyelinizasyona neden olması ve primer periferik demiyelinizasyon nedeniyle de periferik nörolojik işaret ve belirtilerin ortaya çıkması durumunda kullanılabilir (Ayromlou vd 2013).

Yeni keşfedilen bir hormon olan İrisinin, egzersiz sonrası artarak beyaz yağ hücrelerinde kahverengileşmeyi sağladığı ve böylelikle enerji tüketimini artırdığı gösterilmiştir (Boström vd 2012). İrisin hormonu ve onun öncül proteini Fibronektin Tip III Domain 5 (FNDC5)'in sinir sistemindeki rolü ve işlevi hakkında ise çok az şey bilinmektedir. Fiziksel egzersiz sırasında İrisin hormonunun plazma seviyesinin arttığını gösteren kanıtlar beyinde de faydalı ve nöroprotektif etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir. Fiziksel egzersizin, artan FNDC5 ekspresyonu ve nihayetinde daha fazla İrisin sekresyonu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Wrann vd 2013).

İrisin hormonu ve onun öncül proteini FNDC5 artışının, öğrenme ve hafızanın merkezi olan hipokampüsteki nörogenez üzerinde doğrudan etkisi olan Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)'nin ekspresyonunda artışa yol açtığını rapor edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada hipokampal BDNF ekspresyonu ile dolaşımdaki İrisin hormonu ve dayanıklılık egzersizi arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Wrann vd 2013). AE sonrası plazma İrisin düzeyindeki artışın MS tanılı bireylerde fonksiyonellik üzerindeki etkisi ise bilinmemektedir. Sprague dawley tip erkek sıçanlarda iskelet kasının miyelin kılıfında anlamlı düzeyde İrisin immünreaktivitesinin olması bu dokunun önemli bir İrisin kaynağı olduğunu göstermektedir (Aydin vd 2014). Birlikte ele alındığında bu çalışmalar, AE ile birlikte nörofizyolojik değerlerde ve fonksiyonel durumda gelişmeler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

1.1 Amaç

Çalışmamızın amacı; Multiple Skleroz tanılı bireylerde aerobik egzersizin nörofizyolojik değerler ve fonksiyonellik üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1 Multiple Skleroz'un Tanımı

MS, MSS'de aksonal hasarlardan kaynaklanarak sinir iletimini etkileyen kronik otoimmün aracı, inflamatuvar ve nörodejeneratif bozukluk olarak kabul edilir (Dalgas ve Stenager 2014). Bu nörolojik hastalığın dejeneratif doğasında, kas güçsüzlüğü, aşırı yorgunluk, denge kaybı, konuşma bozukluğu, çift görme ve azalan bilişsel işlev dâhil olmak üzere bireyi olumsuz etkileyen çok çeşitli belirtileri vardır (Dalgas vd 2008). Hastalığın bu nörolojik bulguları ve belirtileri lezyonun yerleşim yerlerine göre farklılık gösterebilir (Thompson vd 2018).

2.2 Epidemiyoloji

MS'in yaygınlığı genetik ve çevresel nedenlerle, bölgelere göre değişiklik göstermekte ve bu farklılığın, mevsimsel özelliklerin, coğrafik konumun ve nüfusun etnik özelliklerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. MS, genç yetişkinlerde en fazla rastlanan MSS hastalığıdır (Thompson vd 2018).

Dünyada genelinde yaklaşık olarak 3 milyon kişinin MS'den etkilendiği bildirilmiştir (Thompson vd 2018). Çalışmalarda hastalığın 2 ila 70 yaş gibi geniş bir yaş aralığında meydana gelebileceği gösterilmiştir. Fakat birçok çalışmada MS'nin tekrarlayan çeşitlerinde ortalama başlangıç yaşı 29 - 32 aralığındadır. Erkeklerde ortalama başlangıç yaşı kadınlara göre 5 sene daha geçtir. MS'in ortalama başlangıç yaşı; Relapsing Remitting formunda (RRMS) 25 - 29, Primer Progresif formunda (PPMS) ise 29 - 34'dür (Brown vd 2014, Calabresi 2004) .

2.3 Görülme Sıklığı

MS görülme sıklığı, dünya genelinde farklı coğrafi alanlara göre 50 - 300 / 100.000 arasında farklılık göstermektedir. MS'in coğrafi dağılımı onun epidemiyolojik bir işaretidir. MS için Asya az riskli bir bölge iken Kuzey Avrupa, yüksek riskli bir bölgedir (Thompson vd 2018). Türkiye ise Avrupa ile Asya arasında bulunmaktadır (Keyman 2006).

Türkiye'de MS görülme sıklığını değerlendiren ulusal ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat Türkiye'de bölgesel ve yerel tabanda çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalara göre MS görülme sıklığı; İstanbul'un Maltepe ilçesinde 101,4 / 100.000, Edirne'de 30 / 100.000 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Börü vd 2006, Çelik vd 2011). 2017 yılında gerçekleştirilen bir başka çalışma MS görülme sıklığının Orta Karadeniz Bölgesi'nde 43,2 / 100.000 olduğu tespit edilmiştir (Akdemir vd 2017). Türkiye'de MS görülme sıklığının ise 30 - 40 / 100.000 olduğu belirtilmiştir (Mirza 2002).

2.4 Etiyoloji

MS'in etiyojisi tam olarak bilinmemek ile birlikte hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileri ile ilgili kanıtlar mevcuttur. Herhangi bir enfeksiyöz ajanın, genetiksel olarak duyarlı olan bireylerde hastalığı tetikleme ihtimalinden şüphelenilmektedir (Ramagopalan vd 2010).

Genetik faktörlerin etkisi MS tanılı aileler ile yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Ailesel kümeleşme MS'deki genetik faktörlerin etkisini güçlendirmektedir. MS'li bireylerin akrabaları için risk durumu, birinci derece akrabalarda % 3 - 5, ikinci ya da üçüncü derece akrabalarda % 1,5 - 2,5 olarak belirlenmiştir. Bu popülasyonlardaki teklizigotik ikizlerde uyum oranları % 20 - 30 iken, bu popülasyonlardaki dizigotik ikizlerde % 3 - 5 olarak bulunmuştur (Sadovnick vd 1993). Kardeşlerin MS olma riski %19 daha fazla iken evlat edinilenlerde ve eşlerde ortak yaşam alanının etkisi yoktur (Dobson vd 2016, Sadovnick vd 1996). Genetik faktörler arasında, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) DRB1*1501 aleli MS üzerinde en güçlü genetik etkiyi desteklemektedir (Thompson vd 2018).

Göçmenlik ve epidemiyolojik çalışmalarda çevresel faktörlerin de MS'in meydana gelme ihtimalini artırdığı gözlenmiştir (Dobson vd 2016, Thompson vd 2018). Büyük çaplı göçmenlik çalışmalarında, çocukların riski az bir bölgeden riski yüksek bir bölgeye göç etmeleri durumunda MS riskinin yükseldiği tespit edilmiştir. MS ile ilişkisinde en güçlü kanıtı olan faktörler; Epstein-Barr Virüsü (EBV), influenza A virüsü, sigara ve D vitamini

eksikliği gibi durumlardır (Milo ve Kahana 2010, Oikonen vd 2011). Hemen hemen tüm MS hastalarının (> % 99) eşleştirilmiş kontrollere (% 94) kıyasla EBV ile enfekte olduğu bulunmuştur. MS'de, EBV ile enfekte olmayan nadirdir (Correale ve Gaitan 2015, Ramagopalan vd 2010). D vitamini eksikliği ve güneş ışığına maruz kalma ise enlem ve MS görülme sıklığı arasındaki ilişkilerin potansiyel açıklamasıdır. Çocukluk döneminde güneşe maruz kalma MS oluşumuna karşı koruduğu görülmüştür. Düşük serum D vitamini düzeyleri, MS oluşma riski ile ilişkili bulunmuştur (Ascherio vd 2014). Bunun yanı sıra, düşük düzeyde D vitamini ile MS'de artmış atak riski ilişkilendirilmiştir (Simpson Jr vd 2010, Smolders vd 2008). D vitamini immünoregülatör özelliğe sahiptir. CD4 + T hücrelerinin artmasını ve proenflamatuar sitokinlerin üretimini engeller iken antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (Smolders vd 2008). MS'te, sekonder progresif MS (SPMS) formuna geçişle sigara kullanımı arasında ilişkili bulunmasının yanı sıra akut MS alevlenmelerinde de etkisinin olabileceği gösterilmiştir (Rosso ve Chitnis 2020).

MS erkeklere göre kadınlarda daha fazla görülür, ancak genom ile ilgili çalışmalarda X kromozomunun MS ile ilişkisini gösteren gen çalışması yoktur (Tsang ve Macdonell 2011). Özellikle seks hormonlarının (östrojenler, progesterinler ve androjenler) beyin hasarına ve bağışıklık tepkilerine etki ettiği bulunmuştur (Tomassini ve Pozzilli 2009). Bu sebeple MS'in kadınlarda sık görülmesi, kadınların doğal fizyolojik durumuyla ve hormonlarla bağlantılı olabilir (Voskuhl 2011).

2.5 Patogenez

MS patolojisinde en temel bulgu serebral ve spinal plakların oluşmasıdır. Nöropatolojik araştırmalar MS'in hem nörodejeneratif hem de inflamatuvar bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir (Cotsapas ve Hafler 2013). Hastalık seyri erken dönemlerdeki hastalardan alınan beyin biyopsileri, inflamatuvar kortikal demiyelinizasyonun sıklıkla beyaz cevher plaklarının ortaya çıkmasından önce meydana geldiğini, ikincisinin reaktif astrositoz ve nöroaksonal hasar gibi nörodejeneratif değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Magliozzi vd 2010, Thompson vd 2018).

MS'in neden olduğu atakların ana hedefi miyelin kılıfı ile birlikte ve onun devamlılığında ve çoğalmasında sorumlu olan oligodendrositlerdir. Birincil hedefin miyelin kılıfının olduğu ve oligodendrosit ölümünün miyelin kılıf kaybına ikincil olarak meydana geldiği düşünülmektedir. MS'in patogenezinde aksonlardaki hasar etkilidir ve hastalık belirtilerini meydana getirmektedir. Kalıcı nörolojik problemler MS'de uzun dönem engelliliklerin nedenidir. Altta yatan patogenetik süreç farklılıklarının, tedaviye

yönelik farklı tepkilerin açığa çıkmasına sebep olduğu varsayılmaktadır (Beyazova ve Kutsal 2016, Nourbakhsh ve Mowry 2019).

İmmün nedenli MSS inflamasyonu, kendine özel morfolojik yapısına sahip Kan Beyin Bariyeri (KBB) sebebiyle periferdeki dokularda inflamasyon yönünden farklılık gösterir. İnflamatuar süreçte KBB yıkımına neden olan T hücreleri, beyin parenkimi içine aktif lökosit girişine sebep olan süreci başlatırlar. KBB ile kandan perivasküler bölgeye geçiş, MSS'ye lökosit transferi için en önemli yoldur. İnflamatuar mediatörler salgılanarak distal parenkimal mikroglialar uyarılır (Voet vd 2019). Lökositler endotelial bariyerden geçtikten hemen sonra proteazlar salgılanır. Bu aşamaya Matrix Metalloproteinaz (MMP) ailesinden olan başta MMP-9 sebep olur. Böylece bazal membranların yeniden şekillendirilmesi ve degradasyonu meydana gelir. MMP'lerin ayrıca miyelin komponentlerinin proteolizi ve sitokin üretiminin düzenlenmesi gibi başka görevleri de bulunmaktadır (Hannocks vd 2019).

MS'de birincil olarak T hücrelerince yönetildiği tahmin edilen lezyonlarında CD4+ T, ile CD8+ T hücreleri görülmektedir. CD4+ T hücreleri sıklıkla perivasküler bölgede, CD8+ T hücreleri de sıklıkla lezyonların merkezinde ve sınırına yakın alanlara yerleşmektedir (Altıntaş 2009, Legroux ve Arbour 2015). HLA Class - II molekülleri, T hücre reseptörü ve antijeni içeren kompleksin oluşmasıyla birlikte, CD4 Th1 hücrelerini aktive eder. Sonrasında CD4 Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinleri sentezler (Weissert 2013). Proinflamatuvar sitokinlerin artmasıyla birlikte Nitrik Oksit (NO) sentez miktarının arttığı gözlenmiştir. Serbest radikallerin sentezi ve NO ile sonlanan bu durum, MSS'de sitotoksite gelişimine neden olur. NO'nun deneysel olarak aksonlarda hasara sebep olduğu, KBB geçirgenliğini ve serebrovasküler direnci etkilediği gözlenmiştir. Böylece oligodendrositler ve miyelin hasarlanarak demyelinizasyon oluşur. MS tanılı bireylere ait serum ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nda bulunan NO ve serbest radikal düzeyleri, kontrollere göre yüksek olduğu bulunmuştur (Smith ve Lassmann 2002).

CD4, Th2 ve Th17 lenfositleri ise; transforming growth faktör ve IL - 4, IL - 6, IL - 10 gibi anti-inflamatuar sitokinleri sentezler. Bu pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin belirli bir düzeniyle immün reaksiyonlar yürütülür (Navikas ve Link 1996). Son yıllarda bulunan İrisin hormonunun ise nöronal öncüllerde devreden çıkarılması sonucu olgun nöronların gelişimini bozduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında İrisin hormonunun nöronlarda gelişimsel bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca İrisin hormonunun farelerin hipokampusünde egzersiz ile yükseltildiğini ve beyindeki BDNF ekspresyonunu düzenlediği bulunmuştur (Wrann vd 2013).

Kısaca MS'de, otoantijene karşı oluşturulan hücrel ve humoral immün cevaplara bağlı olarak hastalık meydana gelmektedir. Olası immün yanıt süreçleri; miyelin ve oligodendrosit proteinleri için B hücre aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin

salınımı, kompleman aktivasyonu ve antikor üretimidir. MS patolojisinde kalıcı doku hasarının erken dönemde oluşması, fikir birliğinin olduğu en önemli durumdur. Kalıcı yeti yitiminin en önemli sebebi aksonal hasarlanma ve remiyelinizasyonun ilerleyen süreçlerde giderek azalmasıdır (Karakaş ve İrkeç 2008).

2.6 Klinik Belirti ve Bulgular

Demiyelinizasyonun farklı dağılımı ile birlikte, nöronal dejenerasyon ve MSS'nin yapısal bütünlüğünün kaybı, MSS'nin tüm fonksiyonel sistemlerini etkileyebilecek çeşitli MS belirtilerine yol açar (Dalgas ve Stenager 2014). Bu belirtiler en sık karşılaşılan sıralaması ile Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Bu fonksiyonel bozukluklar, yürüme ve bilişsel görevler gibi faaliyetleri gerçekleştirme yeteneğini doğrudan etkiler ve daha sonra toplumsal katılımı ve sağlık ile ilişkili yaşam kalitesini olumsuz etkiler (Gullo vd 2019, Karakaş ve İrkeç 2008). Belirtiler akut başlayabileceği gibi ön belirtiler ile de ortaya çıkabilir. Başlangıç belirtileri, atak süresi, atak şiddeti ve ilerleyişi hastalara göre farklılık gösterir (Beyazova ve Kutsal 2016).

Tablo 2.1 Multiple Skleroz tanılı bireylerde gözlenen belirtiler.

-
- Yorgunluk
 - Denge problemleri
 - Kas zayıflığı ve paralizi
 - Uyuşukluk
 - Mesane problemleri
 - Spastisite
 - Barsak problemleri
 - Hafıza problemleri
 - Depresyon
 - Ağrı
 - Emosyonel labilite
 - Diplopi
 - Tremor
 - Konuşma sorunları
-

MS tanılı bireylerin Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA)'nde bağımlılıklarına neden olan, denge ve yürüme fonksiyonlarını etkileyen, yaşam kalitesini azaltan klinik belirtiler ise serebral fonksiyon bozuklukları, beyin sapı fonksiyon bozuklukları, motor bozukluklar, yorgunluk, duyu / somatosensoryal bozukluklar, bilişsel işlev bozuklukları ve diğer bozukluklardır (Beyazova ve Kutsal 2016, Gullo vd 2019).

2.6.1 Serebellar fonksiyon bozukluğu

Koordinasyon problemleri MS'de yaygındır ve ağırlıklı olarak serebellumun içindeki patoloji veya propriyoseptif afferent girdiler dâhil olmak üzere serebellar bağlantılardaki bozulma nedeniyle ortaya çıkar. Sıklıkla gözlenen serebellar semptomlar disdiadokinezi, dizartri, dismetri, ataksi, tremor, motor hareketlerin bozulması, nistagmus, intansiyonel tremor ve titubasyondur (Wilkins 2017).

MS tanılı bireylerin yaklaşık % 80'i hayatlarının bir döneminde ciddi ataksik belirtileri yaşadığını belirtmektedir. Ataksi, yürüme ve denge bozukluğuna sebep olurken, dismetri ve disdiadokinezi ise üst ekstremitelerde hareketlerin koordinasyonunda bozulmaya sebep olmaktadır (Nevin vd 2019). MS'li bireylerin yaklaşık % 45'inde görülen tremorun ise, özellikle üst ekstremiteyi etkidiği ve yaşam kalitesini önemli derecede azalttığı bildirilmiştir. MS'de tremorun, ağırlıklı olarak serebellar ve / veya talamik etkilenimin bir sonucu olarak meydana geldiği düşünülmektedir (Boonstra vd 2020).

Serebellar dizartri nadiren hastalığın başında görülür, fakat ilerlemiş SPMS'te sıklıkla görülür. Spastik, ataksik veya her ikisinin bulunduğu dizartri de MS'de sık rastlanan klinik modellerdir. MS'in paroksizmal bulguları göreceli olarak nadirdir ve MS'de ataksi ile paroksizmal dizartri bildirilmesiyle birlikte orta beyin patolojisine ek olarak, progresif spastik dizartrili bireylerde ise önemli derecede her iki taraflı beyaz cevher hacminin azalmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (Rusz vd 2019).

Ataksi şiddetini ve ilerlemesini ölçmek için Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme Ölçeği, Friedreich Ataksi Derecelendirme Ölçeği ve Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği (ADDÖ) dâhil olmak üzere çeşitli ölçekler önerilmiştir. Klinikte sıklıkla kullanılan ölçek ADDÖ'dür (Tanguy Melac vd 2018). Ayrıca koordinasyonu değerlendirmelerinde sıklıkla çizgi üzerinde yürüme yanı sıra 9 Delikli Peg Testi (9DPT) kullanılmaktadır (Kara vd 2017).

2.6.2 Beyin sapı fonksiyon bozukluğu

MS'de beyin sapının etkilenmesiyle çeşitli belirtiler görülebilmekte ve daha çok göz hareket bozuklukları gelişmektedir. Edinsel pendüler nistagmus ise bu hastalıkta rastlanan nistagmusun klasik şeklidir (Oğuz 2015).

Çift veya tek taraflı olabilen internükleer oftalmopleji, beyin sapı lezyonlarında ve MS tanılı bireylerin % 25'inde görülebilir. MS'li bireylerde ipsilateral medial longitudinal fasikülüsün zarar görmesi internükleer oftalmoplejiye neden olabilir ve bu diplopinin en çok karşılaşılan sebebi olarak bilinmektedir. Trigeminal nevralji, fasiyal paralizi, patlayıcı tarzda konuşma (sıklıkla serebellum kaynaklı) ve yutma problemleri gibi paroksizmal belirtiler de dâhil olmak üzere diğer beyin sapı belirtileri de ortaya çıkabilir (Price 2009).

2.6.3 Motor bozukluklar

MS'de motor bozukluk, başlangıç belirtisi olarak hastaların % 32 - 41'de görülür. En çok rastlanan motor belirti ekstremitelerde güçsüzlüğün meydana gelmesidir. Kortikobulber ve kortikospinal yolların tutulumuyla birlikte, duyuşal ve serebellar yollardaki etkilenim nedeniyle motor bulgular ortaya çıkar. Ataklar ile ortaya çıkan ve giderek artan kuvvet kaybı bir ekstremiteli veya tüm ekstremiteli etkileyebilir. Alt ekstremitelere göre üst ekstremiteler daha fazla etkilenir. Lezyonunun üst motor nöronu etkilenmesi nedeniyle spastisite, artmış derin tendon refleksi ve patolojik refleksi oluşabilir (McDonald ve Noseworthy 2003, Miller vd 2003). Refleks arkın etkilenmesi ile beraber de refleks kaybı meydana gelebilir (Beyazova ve Kutsal 2016).

Spastisite ise kortikospinal yolu tutan lezyonun, duyuşal afferent ve spinal nöron yollarındaki bozulmuş aktiviteye sebep olmasından kaynaklanmaktadır. Alt ekstremiteli kas güçsüzlüğü gibi yürüme problemlerine sebep olan faktörlerden biri olan spastisite, MS tanılı bireylerin % 75'inde görülmektedir (Özakbaşı 2011). Spastisite alt ekstremitelerde ve özellikle de addüktör kaslarda daha belirgin şekilde görülmektedir. Spastisiteye yönelik yeterli tedavi uygulanmadığında hastanın yürümesi giderek zorlaşır. Denge kaybına, klonusa, ağrıya, spazma veya tremora da sebep olabilir. İlerleyen dönemlerde bu duruma çözüm sağlanmazsa kontraktürler, oturma problemleri ve dekübit yaraları meydana gelirken hijyenin yeterli sağlanamamasına bağlı olarak da cilt enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları oluşabilir (Özakbaşı 2011).

Motor bozuklukların değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen yöntem elektromiyografi (EMG)'dir. İğne veya yüzey elektrotlar ile kastaki elektriksel aktiviteyi değerlendiren bir yöntemdir. Omurilikte, motor nöronlarda, nöromüsküler kavşaklarda

veya kasta olsun, motor sistemdeki herhangi bir bozulma, bu elektrik sinyallerinin özelliklerinde değişikliklere neden olabilir (Benazzouz vd 2019).

2.6.4 Yorgunluk

Yorgunluk, MS'in en yaygın belirtilerinden ve engellilik verici özelliklerinden birisi olarak kabul edilir. Bireylerin % 78'i önemli derecede yorgunluğa sahip olduklarını bildirirken bu durumun en rahatsız edici belirti olarak gördüklerini belirtmişlerdir. Yorgunluk durumu MS'in tüm evrelerinde görülebilir (Ayache ve Chalah 2017).

Nöral aktarımda bozukluğa ve demiyelinizasyona bağlı olan zihinsel (merkezi) yorgunluk ve kasın kendisinde kuvvet üreten kapasite kaybına bağlı olarak gelişen motor (periferik) yorgunluk olmak üzere iki farklı yorgunluk türü vardır. MS yorgunluğu ayrıca birincil ve ikincil yorgunluk olarak da sınıflandırılabilir. Birincil yorgunluğun doğrudan inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal kayıp gibi MS'e özgü MSS hasarı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. İkincil yorgunluk ise ağrı, depresyon, stres, anksiyete, uyku bozuklukları, ilaç kullanımı ve genel dekondisyona bağlanabilir (Ayache ve Chalah 2017, Braley ve Chervin 2010).

MS'li bireylerde merkezi yorgunluğun patofizyolojisi iyi anlaşılmamıştır ve muhtemelen demiyelinizasyon, yaygın serebral aksonal hasar, beyin atrofisi, azalmış kortikal metabolik aktivite ve inflamasyon ile ilişkilidir. Hem periferik hem de merkezi mekanizmalar MS'de yorgunluğun patogenezinde bazı rollere sahip olabilir. Ancak, merkezi mekanizmaların daha önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Ayache ve Chalah 2017, Braley ve Chervin 2010).

Klinikte MS hastalarının yorgunluk durumları genellikle Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ), Modifiye Yorgunluk Etki Skalası, Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği gibi enstrümanlar ile değerlendirilir. YEÖ, yorgunluk nedeniyle etkilenebilecek fiziksel, bilişsel ve sosyal işlevlerin değerlendirmesini sağlar (Rottoli vd 2017). Ayrıca motor yorgunluğun (patolojik) miktarını objektif ve duyarlı değerlendirme yöntemleri kullanarak belirlemek de önemlidir. Motor yorgunluğu kuvvet temelli değerlendirmek için genellikle izometrik protokoller kullanılır. Motor yorgunluk endeksleri çoğunlukla sürekli veya tekrarlayan kasılmalar sırasında başlangıç ve son güç arasındaki oranı inceler. EMG değerlendirmelerinde ise EMG sinyalinin medyan veya ortalama frekansını ya da EMG genliği ile motor yorgunluk hakkında objektif veri sağlar. Seçirme interpolasyon tekniği ile de değerlendirilen kasların, merkezi ve periferik aktivasyonundaki değişiklikleri belirlemek için sıklıkla uygulanmıştır. Bu yöntem merkezi yorgunluk veya periferik kas yorgunluğunun bir göstergesi olarak kullanılmıştır (Severijns vd 2017, Cetisli Korkmaz vd 2011).

2.6.5 Duyu / Somatosensoriyal bozukluklar

MS tanılı bireylerde neredeyse hepsinde duysal problemler vardır. Duyu bozukluğu, çoğunlukla MS'li bireylerin başlangıç şikâyeti olarak görülmektedir. MS'li bireylerin % 52 - 70'inde görülmektedir. Bu durum spinotalamik, posterior kolon ya da dorsal kök bölgelerinin giriş alanı lezyonları sonucu meydana gelmektedir. MS'li bireylerin tanımladığı duysal belirtiler genellikle uyuşma, iğnelenme, karıncalanma, soğukluk, kaşıntı, gerginlik, gövdenin veya uzvun şişmesi hissidir. Çift veya tek taraflı oluşan radiküler ağrı ya da karında kuşak tarzı duyu bozukluğu şeklinde tanımlanan duyu bozuklukları da görülebilmektedir (Adnan Al-Araji ve Oger 2006).

Klinikte en çok gözlenen duyu bozuklukları ise; pozisyon duyusunun ve farklı düzeylerde vibrasyon duyusunun olmaması, yüzeysel dokunmada duyusunda azalma, ekstremitelerde ağrı duyusunun artması ve gövdede veya bacaklarda yanma hissi şeklindeki ağrı tarzındadır. Asendan duyu kaybı meydana gelebileceği gibi Brown Sequard sendromu olarak da görülebilir (Adnan Al-Araji ve Oger 2006).

MS tanılı bireylerin üçte birinde, genellikle başın pasif fleksiyona doğru hareket ettirilmesi ile oluşan ekstremitelere veya boyundan aşağıya doğru (spinal kord boyunca) elektriklenme hissi gözlenir ve bu duruma L'hermitte bulgusu denir. Bu bulgu, servikal spinal kordun posterior tutulumuyla meydana gelmektedir (Sand 2015).

2.6.6 Bilişsel işlev bozukluğu

Bilişsel işlev bozukluğu MS'in tüm aşamalarında görüldüğü bilinmekle birlikte, görülme sıklığı çalışmalarında % 40 ile % 65 arasında değiştiği bildirilmiştir. MS popülasyonunda bilişsel işlev bozukluğu profili genellikle dikkat dağınıklığı, bilgi işleme hızında yavaşlama, epizodik bellek ve yürütücü fonksiyonları etkileyen bir bozukluktur. Literatürde, RRMS formuna göre PPMS veya SPMS formunda daha büyük bir bilişsel işlev bozukluğunun olduğu belirtilmiştir (Ruano vd 2017, Cetisli Korkmaz vd 2010).

MS'de yaygın olarak kullanılan bilişsel işlev değerlendirme araçları; Tempolu İşitsel Seri Ekleme Testi (PASAT), Sembol Sayı Modaliteleri Testi, Görsel Kısa Süreli Bellek Testi ve Seçici Hatırlama Testleri'dir. PASAT, yürütücü fonksiyonların işitsel bilgi hesaplama ve işleme hız becerilerini ve dikkati değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Ayrıca PASAT MS'de bilişsel işlevleri değerlendiren Kısa Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Batarya'sının ve Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit (MSFK)'in alt testlerindedir (Ozkul vd 2020).

2.6.7 Emosyonel bozukluk

MS tanılı bireylerin genellikle karşılaştığı psikiyatrik sorunlar şunlardır: anksiyete bozuklukları, depresyon, bipolar duygu durum bozukluğu ve psikozdur. Anksiyete konusundaki belirsizlikler ve bilgi eksikliği nedeniyle depresyon ön plana çıkmaktadır. MS hastalarında en çok rastlanılan psikiyatrik bozukluk depresyondur. Literatürdeki çalışmalarda, kadın hastaların erkek hastalardan daha yüksek düzeyde depresyon ve anksiyete yaşarken genç hastaların ise benzer fiziksel engelleri bulunan yaşlı hastalara göre daha fazla depresyon ve anksiyete yaşadığı vurgulanmıştır (Öz ve Öz, 2019).

Psikojenik semptomlar; anatomik lezyonlara veya fizyolojik değişikliklere bağlı olarak gelişebilir. Depresyon veya bipolar affektif bozukluklar MS ile açık olarak ilişkili olabilir ve bazı vakalarda ilk başlangıç semptomu olarak ortaya çıkabilir. MS'li bireylerde psikiyatrik bozukluklar hastalığın ilk dönemlerinden itibaren öfori ve psikotik bozukluğa kadar farklılaşan geniş bir çeşitlilikte görülebilmektedir. MS'li bireylerin 2 / 3'ünde farklı seviyelerde psikopatoloji olduğu tespit edilmiştir (Incerti vd 2018).

2.6.8 Diğer bozukluklar

Görme bozuklukları, mesane / bağırsak ve seksüel işlev bozuklukları MS'de görülen diğer belirtilerdendir. Görme bozuklukları, MS'in tüm klinik düzeylerinde rastlanılabilen ortak bir klinik belirtidir. Hastaların % 19 - 25'inde başlangıç belirtisi olurken % 70'inde hastalığın seyrinde görülür. En çok gözlenen göz bulgusu optik nörittir. Optik nörit akut veya kronik rastlanılan, tek yönlü ve göz hareketleriyle ağrının meydana geldiği bir tablodur (Graham ve Klistorner 2017, Toosy vd 2014). Akut atak esnasında oluşan görme kaybı bir süre sonra düzelir. Diplopi, nistagmus, oküler dismetri, afferent pupil defekti, internükleer oftalmopleji, intermedier ve posterior üveit, retinal periflebit, semptomatik intraoküler enflamasyon şeklinde gözlenebilir. Santral ve parasantral skotom da görülebilecek diğer görsel bozukluklardır (Costello 2016).

MS kaynaklı optik nöropatide Uhthoff fenomeni ortaya çıkabilir fakat demiyelinizasyona özel değildir. Genellikle ısı değişikliği, egzersiz ya da stres ile meydana gelen geçici görme bozukluğu ile karakterize, soğuma ile belirtilerin azaldığı kısa süreli ve paroksizmal bulgulardandır (Davis vd 2018).

MS'li bireylerde mesane, bağırsak ve cinsel belirtiler sıklıkla görülür. MS'li bireylerin % 70'inden fazlasında cinsel belirtiler ve mesane problemleri rapor edilirken yaklaşık % 35 - 54'inde bağırsak belirtileri rapor edilmektedir (Wang vd 2018). Mesane ve bağırsak işlev bozukluklarında; pons ve sakral sinirler arasındaki sinir iletimini bozan

MSS lezyonları, sıkışma tipi inkontinans, acil idrar hissi, idrara çıkma frekansında artış, işeme işlev bozukluğu ve idrar retansiyonu gibi idrar belirtilerine sebep olur. Demiyelinizan MSS lezyonları yavaş kolon geçişine, azalmış rektal duyuma ve kasılma yanıtına neden olabilir. Ek olarak antikolinerjikler veya antispazmodikler gibi MS'te kullanılan ilaçla ilişkili faktörler de kronik kabızlığa ve dışkı inkontinansına yol açabilir (Lin vd 2019). Bu bağırsak ve mesane problemleri MS hastalarının çalışma ve istihdamda kalma yeteneklerini sınırlayan en yaygın problemlerden biridir (Simmons vd 2010). Bunlara ek olarak sosyal rahatsızlık ve izolasyon ve yaşam kalitesinin düşmesi ile sonuçlanabilir (Wang vd 2018).

Çok boyutlu seksüel işlev bozukluğu modelinde birincil (sinir sistemindeki lezyon kaynaklı cinsel işlevlerde bozukluk), ikincil (mesane / bağırsak inkontinans veya yorgunluk ve spazmlar gibi nörolojik yetersizlik sebebiyle) ve üçüncül (MS kaynaklı duygusal ve psikososyal değişiklikler sebebiyle) katkıda bulunan faktörler tanımlanmıştır (Tudor vd 2018). Seksüel işlev bozukluğunun tedavisi için çeşitli tedavi stratejileri mevcuttur. Bu stratejilerin belirtilerde ve yaşam kalitesinde bir iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (Lombardi vd 2015).

Yukarıdaki fonksiyonların etkilenmesine bağlı olarak MS'li bireylerin yaşam kaliteleri oldukça olumsuz etkilenmektedir. Bu etkilenim Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği, Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi (LMSYKÖ) ve Kısa Form Sağlık Anketi 12 ile ölçülmektedir (Ensari vd 2016).

2.7 Multiple Sklerozun Alt Tipleri

MS tanılı bireylerde, etkilenen MSS alanına bağlı olarak farklı klinik bulgu ve belirtiler meydana gelir. Bazı belirti ve bulgular göreceli olarak çok seyrek, bazıları da çok sık görülebilir ki hatta bazıları kırmızı bayrak kabul edilebilir. Ekstremitelerde kuvvet kaybı, duyu bozuklukları, diplopi veya görme bulanıklığı gibi görme bozuklukları, dizartri, ataksi, mesane ve bağırsak işlev bozuklukları, bilişsel işlev yakınmaları ve yorgunluk sıklıkla gözlenen belirtilerdir. Buna karşın epileptik nöbet, baş ağrısı, kısa sürede oluşan ağır bilişsel işlev bozuklukları, kortikal bulgular, amyotrofi ve işitme kaybı ise sık rastlanmayan bulgu ve belirtilerdir; bu belirti ve bulguların gözlenmesi durumunda ayırıcı tanıda ayrıntılı bir değerlendirme gereklidir (Siva 2018).

Klinik seyrine göre çeşitli MS tipleri belirlenmiştir. Bunlar başlıca; klinik izole sendrom, RRMS ve progresif MS olarak sıralanabilir. Bu temel bulgular ve süreçler içerisinde hastalığın aktivitesi, atakların sıklığı, radyolojik görüntülemelerde lezyonların

artması veya hastalığın ilerlemesi ve giderek engelliliğin artması hastalığın alt tiplerini ve tedavi sürecini ve metodunu belirlemede önemlidir (Waubant vd 2014).

2.7.1 Klinik İzole Sendrom

Enfeksiyon ve ateş ile ilgili klinik kanıt olmaksızın MSS'de objektif klinik belirti ve bulguların ortaya çıktığı, 24 saatten daha uzun devam eden, monofazik bir klinik tablodur. Tipik klinik belirti ve bulguları; medulla spinalisin kısmi hasarlanması, unilateral optik nöropati, serebellar veya beyin sapı sendromu ve daha nadir olarak da hemisferik tutulum şeklinde gözlenmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'lerinde, MS'i düşündüren asemptomatik ya da semptomatik lezyonlar gözlenir (Miller vd 2005).

2.7.2 Relapsing MS

Genellikle hastalığın başlangıç tipi RRMS şeklindedir (% 85 - 90). Akut ataklar ile karakterize, ataklardan sonra tam ya da tama yakın iyileşme dönemleri olan klinik tablodur. Ataklar arasında ilerleme olmaz. Genellikle genç erişkinleri etkiler ve kadınlar erkeklere oranla üç kat daha fazla etkilenir (Thompson vd 2018).

2.7.3 Progresif MS

Hastalık süresince ataklara bağlı olmaksızın engelliliğin eklendiği klinik tablodur. Ortalama 5 - 6 yıllık erken dönem süresince atak ve iyileşmeler ile devam eder. Bu dönem sonrasında atakların azaldığı, iyileşmelerin azaldığı ve özür lülüğün giderek yükseldiği ikincil ilerleyici dönem meydana gelebilir. İlk zamanlardan itibaren ataklar olsa da devamlı bir engellilik artışının olduğu veya iyileşme olmaksızın, başlangıçtan beri hastalık seyrinin kötüleşmesiyle seyreden bir alt tipi de bulunmaktadır (Lublin ve Miller 2008).

2.7.4 Radyolojik İzole Sendrom

Hastalarda klinik bulgu ve belirtiler olmaksızın çeşitli sebeplerle yapılan radyolojik görüntülemelerde MS'i düşündüren MRG bulgularının olduğu durumdur (Okuda vd 2014).

2.7.5 Benign MS

Ciddi sekel oluşturmeyen daha seyrek ataklar ile karakterize, MRG görüntülemelerinde düşük lezyon miktarının gözleendiği, retrospektif olarak teşhis alan klinik tablodur. Hastalığın başlangıcından itibaren 15 yıl içinde Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (GEDÖ) değerleri ≤ 3 olan hastalarda benign MS kabul edilir (Riccitelli vd 2020).

2.8 Multiple Skleroz'da Tanı ve Ayırıcı Tanı

2.8.1 Tanı kriterleri ve yöntemleri

MS'de tanıda, klinik olmasının yanı sıra tanıyı kesinleştirmek için MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller gibi farklı yardımcı metotlar kullanılır. MS'de tanı uzun bir dönemi kapsayan karmaşık ve zor bir konu olmakla beraber, benzer hastalıklardan ayırmak için bazı tanı kriterleri oluşturulmuştur. 1965 yılında ilk tanı ölçütlerini Schumacher ve arkadaşları oluşturmuşlardır (Schumacher vd 1965). Poser ve arkadaşları 1983 yılında, Schumacher Kriterlerindeki yaş sınırını 59'a çekmiş; BOS, uyarılmış potansiyeller ve nörogörüntüleme tekniklerini ekleyerek değiştirmişlerdir (Poser vd 1983).

McDonald ve arkadaşları MRG'yi de kullanarak ayrıntılı tanısal değerlendirme ölçütü geliştirmişlerdir. Uluslararası Multiple Sklerozda Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi 2017 yılında toplanarak McDonald 2010 kriterlerini güncelleyerek 2017 revizyonunu hazırlamışlardır. 2017 revizyonunda 2010 kriterlerindene ek olarak; eğer bulgular MS'i düşündürüyor fakat kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı "olası MS"tir; "Radyolojik İzole Sendrom"un da hastalık olarak tanımlanmamasını, klasik "Klinik İzole Sendrom" meydana geldiğinde ise zamanda ve mekânda yayılım koşullarını sağlayan MRG bulguları varsa MS tanısı konulmasını önerilmiştir. Tablo 2.2'de McDonald Kriterleri gösterilmiştir (Thompson vd 2018).

Tablo 2.2 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson vd 2018)

Atak Sayısı	Objektif klinik kanıtlı lezyon sayısı	MS Tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2 atak	Yok ^a
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥ 2 atak	1	MSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekânda yayılımın gösterilmesi.
1 atak	≥ 2 atak	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik Oligoklonal Band (OKB) ^e varlığı.
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MSS'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
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> • MS tipik (periventriküler, kortikal / jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS - spesifik OKB varlığı
<p>a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste ihtiyaç yoktur. Fakat beyin MRG bütün hastalara yapılmalıdır. Tanıyı desteklemede yetersiz klinik ve MR bulguları bulunanlarda, tipik Klinik İzole Sendrom olmayanlarda, atipik özellikleri bulunan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki uygulanmalıdır. Bu tetkikler uygulanamadıysa ya da negatifse MS tanısı verilmeden önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.</p> <p>b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde yapılmış klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümante edilmiş objektif nörolojik bulgular bulunmuyorsa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik belirti ve klinik gelişim özelliklerini bulundurulmalıdır. Fakat en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların olmadığı durumlarda dikkatli olunmalıdır.</p> <p>c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal / jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2'sinde ≥ 1 lezyon bulunması.</p> <p>d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zaman diliminde 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.</p> <p>e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.</p>		

2.8.2 Ayırıcı tanı

MSS'nin çeşitli bölümlerinde fonksiyon kaybına neden olan, kendiliğinden onarılan, çok az nörolojik hastalık olmasına rağmen; hastalığın heterojenitesi sebebiyle özellikle hastalığın ilk aktif dönemlerinde otoimmün, vaskülitik ve enfeksiyöz özellikteki çok sayıda hastalık MS'e benzeyebilir. Ayrıca inişli çıkışlı bir seyir de izleyebilir. Değişken nörolojik bulgular ve kesin radyolojik ya da serolojik belirtilerin olmaması yanlış tanı konulmasına sebep olabilir (Solomon 2019). Genellikle MS ile karıştırılabilen enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar; Sjögren Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus, Behçet, Akut Disemine Ensefalomyelopati, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, Lyme, Progresif Multifokal Lökoensefalopati'dir. Bu sebeple ayırıcı tanıda diğer laboratuvar ve değerlendirme metotlarına ihtiyaç duyulabilir (Lublin ve Miller 2008).

2.9 Tedavi

MS'de iyileştirici bir tedavi mevcut değildir. Mevcut terapötik strateji, relaps riskini ve potansiyel olarak engellilik durumunun ilerlemesini azaltmayı hedefleyen farmakolojik tedavi, fizyoterapi ve rehabilitasyon ve egzersiz tedavisi yaklaşımlarıdır (Montalban vd 2018).

2.9.1 Farmakolojik tedavi

MS'de kullanılan ilaçlar immün sistem ile ilgili süreçlere etki etmektedir. Farmakolojik tedavi; relapsların tedavisi, hastalık modifiye edici tedavi ve semptomatik tedavi olarak üç ana başlık altında toplanır (Beyazova ve Kutsal 2016).

2.9.1.1 Relapsların tedavisi

Hastaların üçte ikisinde MS'in tekrarlayan ve iyileşen formuyla karşılaşılır. MS'de yeni veya tekrarlayan fokal nörolojik bozukluk veya bulgular relaps olarak kabul edilir (Brownlee vd 2017). Bu relapslar çoğunlukla yüksek dozlarda glukokortikosteroidlerle tedavi edilirken steroid dirençli relapslar ise plazmaferez ile tedavi edilebilir. Bu tedavi seçeneklerinin anti-enflamatuvar etkileri akut alevlenmeleri ve iyileşmeyi hızlandırır (Ehler vd 2015, Schweingruber vd 2012).

Glukokortikosteroidler, MS'deki akut alevlenmeleri tedavi etmek için kısa sürede yüksek dozlarda (örneğin 3 - 5 gün boyunca günde 0,5 - 3,0 g) kullanılır. İkna edici sınıf

1 kanıtlar eksik olsa da, SPMS veya PPMS'li nadir hastalarda tekrarlanan pulse tedavisi (örneğin her 3 ayda bir) kullanılır (Pirko ve Rodriguez 2004, Schweingruber vd 2012).

Plazmaferez, otoantikolar, bağışıklık kompleksleri ve sitokinler gibi patojenik maddeleri dolaşımdan hızla uzaklaştırır, glukokortikosteroid-refrakter MS relapslarında terapötik bir seçenek olabilir (Ehler vd 2015).

2.9.1.2 Modifiye edici tedavi

Modifiye edici tedaviler uzun süreli inflamasyon modülasyonu ve anormal bağışıklık yanıtlarının normalleştirilmesi yoluyla hastalık aktivitesini hafifletmek veya susturmak için kullanılır; bunların tümü, azalmış relaps oranları ve hastalığın ilerlemesi ve sakatlık iyileşmesi anlamına gelir. Modifiye edici tedaviler genel olarak rekombinant sitokinler, kompleks peptit karışımları, monoklonal antikolar ve küçük moleküller halinde kategorize edilebilir (Winkelmann vd 2016).

İmmunmodülatör tedaviler kapsamında farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

- İnterferonlar (IFN): RRMS'nin uzun süreli koruyucu tedavisinde kullanılan IFN - β 'ların, anti - viral, anti - profileratif ve immün - modülatuar özellikleri vardır. Ayrıca atakların şiddetini ve sıklığını, yeni plak oluşumunun yanı sıra lezyon yükünü hafifletici özellikleri tespit edilmiştir (Jakimovski vd 2018).
- Glatiramer asetat: Baskılayıcı hücreleri teşvik ederek, düzenleyici T hücrelerini genişleterek ve antijen sunan hücreleri modifiye ederek hastalık aktivitesini azaltan dört amino asitten oluşan bir polimerdir (Subei ve Ontaneda 2015).
- Fingolimod: T hücreleri üzerindeki S1P reseptörlerini bloke ederek, lenf nodlarından MSS'ye göçlerini engeller (Winkelmann vd 2016).
- Dimetil fumarat: Bu ilaç, proenflamatuar TH1 ve TH17 hücrelerinin aktivitesini azaltarak ve toksik oksijen metabolitlerini temizleyerek MS üzerinde etki eder (Winkelmann vd 2016).
- Teriflunamid: T hücre aktivasyonunu, fonksiyonlarını ve proliferasyonunu azaltarak etki eder (Winkelmann vd 2016).
- Natalizumab (Anti-VLA-4 AB): $\alpha 4$ integrinlerini tanıyan ve yapışma molekülü VCAM-1 ile etkileşimlerini bozan bir monoklonal antikordur. Bu olaylar lökositlerin kandan MSS'ne göçün azalmasıyla sonuçlanır (Winkelmann vd 2016).
- Alemtuzumab (anti-CD52): Bir anti-CD52 hümanize monoklonal antikoru olan Alemtuzumab, B ve T hücrelerini azaltır ve ardışık repopülasyon yoluyla düzenleyici hücrelerin baskısı ile uzun süreli yeniden yapılandırmaya yol açar (Thompson vd 2010).

İmmüsupresif tedaviler, immün sistem komponentlerinde inhibitör etki oluşturarak immün fonksiyon bozukluğuna sebep olurlar. En çokta immün-modülatuvar tedaviye dirençli hastalarda ve progresif MS alt tiplerinde tercih edilmektedirler (Stankiewicz vd 2013).

- Mitoksantron: Makrofajları, B ve T hücrelerini baskılayan bir tip II topoizomeraaz inhibitörüdür. Şu anda aktif RRMS veya SPMS'nin tedavisi için kullanılmaktadır (Winkelmann vd 2016).
- Siklofosamid: Hızla bölünen hücrelerde sitotoksik etki oluşturarak immün sistemini baskılar. Hem ataklarla ilerleyen hem de progresif seyreden MS alt tiplerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Fierro vd 2019).

2.9.2 Fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları

Farmakolojik tedavilerin tek başına fonksiyonelliği koruma ve geliştirme açısından istenen etkileri sağlayamadığı bildirilmiştir. Birinci basamak tedavilerden birisi olarak kabul edilen fizyoterapi ve rehabilitasyon stratejileri farmakolojik tedaviler ile eş zamanlı uygulandığında ise daha iyi bir etki elde edilebilmektedir (Asano ve Finlayson 2014). MS'li bireylerde fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının yararını araştıran çalışmalar gün ve gün artmaktadır. Bir derleme makalesinde, fizyoterapi ve rehabilitasyonun, relaps yaşamayan hafif ila orta derecede etkilenimli MS'li bireylerde genel olarak faydalı olduğu ve yorgunluk, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, denge, hareketlilik ve kas üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Campbell vd 2016).

Fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları, serebellar bozuklukların tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Bu uygulamalar ile beyinde motor ve duyuşal belleği oluşturmak, geliştirmek ve fonksiyonel aktivitelerde kullanmak, dengeyi geliştirmek, endüransı arttırmak, proksimal stabilizasyon ve fonksiyonel yetenekleri arttırmak amaçlanmaktadır. Dengeyi geliştirmek amacıyla rehabilitasyonda önce statik egzersizler ile başlanarak dinamik egzersizlere geçilir. Kas kuvvetinin artırılması, biofeedback ve görsel ipuçlarının kullanılması da dengeyi geliştirerek tremoru iyileştirebilmektedir (Afrasiabifar vd 2018, DeLisa vd 2005). Yalpazesi geniş olan denge egzersizleri hastanın potansiyel durumu ve ihtiyacı göz önünde bulundurularak gözler açık ya da kapalı, normal destek yüzeyinde, ayaklar yaklaştırılıp destek yüzeyini daraltarak, ayakta ya da oturarak ağırlık aktarımı ve / veya denge tahtası üzerinde yapılabilecek şekilde planlanır (Soyuer 2003). GYA'yı arttırmak için ise, yardımcı cihazlar ve genellikle proksimale yerleştirilen splintler geliştirilmiştir (Betts 2015).

Kas uzunluğunu korumak, kontraktürü önlemek ve kas-iskelet sisteminin mekanik özelliklerini ve merkezi sinir sistemi içindeki plastisiteyi değiştirmek için tasarlanmış olan fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları, yan etkileri ve bağımlılığı az veya nadir olan güvenli tedavi yöntemleridir. Fizyoterapi ve rehabilitasyon müdahalelerinden fiziksel aktivite ve özellikle de egzersiz, hastalığın çok yönlü sonuçlarının çoğuna karşı etkili oldukları için MS'de spastisite rehabilitasyonunda tercih edilen güvenli, yararlı ve önemli farmakolojik olmayan araçlardır. Fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları, egzersiz eğitiminin yanı sıra antispastik duruş/pozisyon, şok dalgaları, elektrik stimülasyonu ve vibrasyon gibi çok çeşitli terapötik yaklaşımları da içerir (Grimaldi vd 2019).

MS'deki yorgunluk üzerine olan farmakolojik müdahale çalışmalarında, mevcut kanıtların zayıf olduğu kaydedilmiştir. Buna karşın, egzersiz eğitiminin MS'de yorgunluk yönetimi için faydalı olabileceği belirtilmektedir (Asano ve Finlayson 2014). Bu nedenle, MS tanılı bireylerde yorgunluğu hedef alan rehabilitasyon stratejilerinden biri de egzersiz yöntemidir. Yorgunluğun yönetimi için egzersiz terapisinin, kendi kendine yönetim tekniklerinin ve ilaç tedavisinin eş zamanlı uygulandığı multidisipliner bir yaklaşım yaygınlaşmaktadır (Langeskov-Christensen vd 2017). Buz uygulaması, soğuk duşlar, egzersiz yaparken soğutma yelekleri kullanmak, aktivitelerin yavaş ve aralıklı yapmak; yorgunluk ve sıcak intoleransının artmasını önleyecek stratejilerdir (Beyazova ve Kutsal 2016).

Güçsüzlük, MS hastalarında fazla aktivite ile oluşan kas zayıflığı şeklinde görülebilir. Hastanın kas kuvveti klinik olarak normal değerlendirilmişken, yürüyüş esnasında düşük ayak gelişebilir. Bu durumun; demiyelinize olmuş yollardaki iletim engelinin kliniğe yansımadır (Beyazova ve Kutsal 2016, DeLisa vd 2005). Lokal kas gruplarını kuvvetlendirmek amacıyla bölgesel elektriksel stimülasyon metotları veya biofeedback uygulanabilmektedir (Braddom 2010, DeLisa vd 2005). İlerleyici dirençli egzersizler, MS tanılı ve özellikle de normal kas yapısı ve sinir sistemi olan bireylerde kas kuvvet kaybına yönelik rehabilitasyon yaklaşımı olarak kullanılabilir. Ancak MS'de egzersizler uygulanırken setler halinde yapılmasına, sık sık mola verilmesine ve sıcak intolerasyonuna dikkat edilmelidir (Beyazova ve Kutsal 2016, DeLisa vd 2005).

Mesane disfonksiyonlarında öncelikle konservatif tedavi yöntemleri tercih edilmektedir. Davranışsal terapi, kateterizasyon (kalıcı ve aralıklı), farmakoterapi ve nöromodülasyonun yanı sıra pelvik taban eğitim, elektromiyografi biofeedback ve nöromusküler elektrik uyarımı konservatif tedavi yaklaşımlarından bazılarıdır (McClurg vd 2006). Fekal inkontinans ise MS hastalarının % 69'unda görülmektedir. Fekal inkontinansa yönelik birinci basamak tedavi de genellikle konservatif yaklaşımları içermektedir. Bunlar dışkıının kıvamını ayarlayan ilaçlar, diyet uygulamaları (diyet lifi alımında artış), cerrahi olmayan elektriksel sinir stimülasyonu, pelvik taban kas

güçlendirme egzersizleri ve biofeedbacktir. Pelvik taban kas eğitimi ve biofeedback hem kombinasyon halinde hem de tek başına uygulanabilmektedir (Sandalcidi 2016).

Egzersiz, özellikle belirtileri yönetmek, fonksiyonel kaybı iyileştirmek ya da durdurmak, yaşam kalitesini artırmak, sağlıklı yaşama teşvik etmek ve günlük yaşam aktivitelerini artırmak amacıyla MS'li bireylere gün geçtikçe daha fazla önerilen fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımıdır. MS tanılı bireylerde kişiye özel bir egzersiz programı oluşturulmalı ve kişideki nörolojik değişimler ve fonksiyonel kayıplara göre tekrar gözden geçirilmelidir. MS'li bireyler için egzersiz programını planlarken tek set yerine gün içinde bölünmüş setler olacak şekilde ve sık dinlenme periyotları eklenerek oluşturulmalıdır (Halabchi vd 2017, Motl vd 2017). MS'li bireylere egzersiz alışkanlığı sağlamak ve egzersizi yaşam tarzı olacak şekilde özümsetmek önemlidir. Egzersizlerin şiddeti basit olarak başlatılmalı ve kişinin durumuna göre artırılmalıdır. Bu hasta grubuna egzersiz programı önerilirken özellikle aşırı sıcaktan ve yorgunluktan kaçınması gerektiği vurgulanmalıdır. Ayrıca egzersiz esnasında vücut ısısının yükselmemesi için soğutma yelekleri tavsiye edilebilir. Uygun egzersiz tedavisi ile kardiyovasküler (aerobik) uygunluk, kas gücü, esneklik, stabilite, yorgunluk, yaşam kalitesi, biliş ve solunum fonksiyonlarında önemli iyileşmeler elde edilebilmektedir (Halabchi vd 2017). MS rehabilitasyonunda sıklıkla kullanılan en temel ve başlıca egzersizlerin içinde aerobik egzersizler ve Frenkel Koordinasyon Egzersizleri (FKE) de yer almaktadır (Halabchi vd 2017).

2.10 Frenkel Koordinasyon Egzersizleri

Frenkel Koordinasyon Egzersizleri (FKE), Profesör Heinrich Sebastian Frenkel tarafından denge, koordinasyon ve ataksi tedavisi için geliştirilmiş bir egzersiz protokolüdür. FKE'nin temeli, koordinasyon ve propriyosepsiyon eğitimlerine dayanmaktadır. Frenkel'in kitabında seansların en az altı hafta süresince yapılmasını önermektedir. FKE öncelikle istemli motor kontrol mekanizması şikâyetleri olan duyusal ataksik hastaları tedavi etmek için geliştirilmiştir. Daha sonra FKE, MS dâhil yürüyüş, denge ve koordinasyon bozukluğu olan bir dizi problemin rehabilitasyonunda uygulanmaya başlanmıştır (İsa vd 2014, Ko vd 2018).

MS'li bireylerde denge ve koordinasyon problemini iyileştirmek için farmakolojik olmayan yaklaşımlar önemli stratejiler olarak kabul edilir (Afrasiabifar vd 2018). FKE'de kinestetik duyu eksikliğini telafi etmek için etkilenmeyen duyu mekanizmalarını, özellikle görme, duyma ve dokunmayı kullanarak ritmik ve düzgün hareketleri tekrar geri kazanmak amaçlanır. FKE sırtüstü yatma, oturma, ayakta durma ve yürüme gibi farklı

pozisyonlarda gerçekleştirilebilir. Başlangıçta FKE, üst ve alt ekstremitelerin çok eklemlili hareketlerini yapar iken eksenrik ve eş merkezli kasılmalar arasında denge sağlayarak duyuusal ataksiyi tedavi etmek için tasarlanmıştır. Hasta bu egzersizleri yavaş ve kontrollü uygularken, karşılıklı çok eklemlili hareketler yapmayı ve stabilizasyon kurmayı öğrenir. Her egzersizde, doğru hareketi ortaya çıkarmak için başlangıçta fizyoterapist hareketi yaptırır ve sonrasında hareketi hasta ile yavaşça gerçekleştirir. Bu egzersizleri yaparken çok fazla zihinsel konsantrasyon ve çaba gerekir. Önkoşul özellikleri olan hastalar için, bilişsel telafi stratejileriyle hareket kontrolünü ve kalitesini yeniden kazanılması sağlanabilir. Duyu kaybı sınırlı olan hastalarda ise, FKE gözleri kapalı şekilde gerçekleştirilebilir (Afrasiabifar vd 2018, Vafaenasab vd 2018). FKE, dengeyi ve koordinasyonu iyileştirmek, düşme riskini ve ilişkili tedavi maliyetini azaltmak için faydalı bir egzersiz protokolüdür (Ko vd 2018).

2.10.1 FKE'nin uygulama süresi ve sıklığı

FKE uygulanma süresi ve sıklığı ile ilgili bir fikir birliği olmasa da literatürde sıklıkla haftada 3 gün olacak şekilde uygulanmıştır. Her egzersiz seansı ise kişinin fonksiyonel kapasitesine göre değişmek ile birlikte dinlenme periyotları hariç 15 - 30 dakika (dk) arasında uygulanmaktadır (Afrasiabifar vd 2018, Ko vd 2018).

2.10.2 FKE'de temel kurallar

FKE'nin temel prensipleri şunlardır:

- Konsantrasyon veya dikkat,
- Doğruluk,
- Tekrarlama.

Bu program temel olarak;

1. Hareketler öncelikle koordinasyonu geliştirmek amacıyla tasarlanmıştır, güçlendirilmesi amaçlanmamıştır.
2. Komutlar bir defada verilmeli, yavaş olmalı ve sayım için alıştırmalar yapılmalıdır.
3. Hastanın hareketi zihninde net olarak canlandırabilmesi amacıyla hareketten önce egzersiz kısaca anlatılmalı ve gösterilmelidir.
4. Ortam iyi aydınlatılmalı ve hastaların ekstremitelerinin hareketini izleyebilecekleri şekilde konumlandırılması önemlidir.
5. Yorgunluk oluşturmaktan kaçınılmalıdır. Her egzersizi dört defadan fazla yapmamalı ve her egzersiz arasında dinlenilmelidir.

6. Kasların fazla gerilmesini önlemek amacıyla egzersizler normal hareket genişliğinde yapılmalıdır.
7. Daha zor egzersizlere geçmeden önce ilk basit egzersizler yeterince yapılmalıdır (Ko vd 2018, Thakker ve Kulkarni 2017, Ustinova vd 2015).

FKE'nin ilerletilmesinde ise aşağıda belirtilen parametreler göz önünde bulundurulmalıdır.

1. Egzersizlerin hızı: Yavaş hareketlerde daha fazla kontrol gerektiği için egzersizler hızlıdan yavaş hareketlere doğru zorlaştırılabilir.
2. Egzersizlerin genişliği: Hareketler büyük eklemler ile gerçekleştirilen ilkel ve geniş hareket aralığından, küçük eklemlerin sık yön değiştiren dar aralıklı gerçekleştirilen hareketlere doğru ilerlenerek zorlaştırılabilir.
3. Egzersizlerin karmaşıklığı: Hareketler basit olarak başlatılmalı ve gittikçe karmaşık olan hareketlere (unilateral hareketlerden bilateral hareketlere, resiprokal hareketlere ve sonrasında farklı diyagonallerdeki hareketlere) geçilmelidir (İyigün ve Öksüz 2016).

2.10.3 FKE'nin faydaları

FKE, koordinasyonu ve kalitesini artırmak amacıyla gerçekleştirilen, fonksiyonel ve mental duruma göre zorluk dereceleri değişen bir dizi harekettir. FKE, proprioseptif duyusunun daha da azalmasını önlemek ve hatta artışını sağlamak amacıyla dikkatle planlanmış bir dizi aktiviteden oluşan egzersiz müdahalesidir. FKE, MS dâhil yürüyüş, denge ve koordinasyon bozukluğu olan bir dizi problemin rehabilitasyonunda uygulanmaktadır. Duyusal bozukluklar ekstremitelerin uzayda konumunun bilinmemesine ve dolayısıyla onların istemli hareket kaybına neden olan propriyoseptif kaybı içerebilir. FKE'nin prensibi, ekstremitelerin uzaydaki konumu ve hareket yönleri hakkındaki eksik bilgiyi başka duyuları kullanarak koordinasyon kaybını telafi etmek, böylece dengeyi geliştirmek ve yürüyüş kalitesini iyileştirmektir (İsa vd 2014).

2.11 Aerobik Egzersizler

Aerobik egzersizler (AE), aerobik dayanıklılığı ve kapasiteyi arttırmak için uygulanır. AE, sürekli ritmik olarak büyük kas gruplarını kullanan (hafif koşu, yürüme, yüzme, kürek çekme, bisiklet ergometresi vb.) ve kardiyovasküler sistemi yüklemek için tasarlanmış bir egzersiz yöntemidir (Pollock vd 1998). Aerobik kapasite; kardiyovasküler

sistemin maksimum oksijen tüketimi, dinlenme kalp hızı ve kan basıncı gibi göstergeler ile vücuttaki kan dolaşımını fonksiyonel olarak tanımlamaktadır. Aerobik dayanıklılık ise sürekli ve ritmik bir aktiviteyi sürdürme yeteneği olup, yürüme testleri gibi sürekli aktivitelerle izlenebilir (Dalgas vd 2009, Katch vd 2011).

Aerobik kapasite ve dayanıklılığın azalması MS'in klinik özelliği değildir, fakat MS'de sıklıkla ve ikincil belirti olarak ortaya çıkabilir. Bu sebeple, AE gibi aerobik dayanıklılığı ve aerobik kapasiteyi artırmak için hazırlanmış stratejiler MS'in yönetiminde değerlidir. Aerobik temelli egzersiz kullanan müdahaleler, MS'in terapatik tedavisinde sık kullanılmaktadır (Dalgas vd 2009).

Egzersiz şiddeti; egzersizin sıklığı ve süresinin ana belirleyicisidir. Egzersiz şiddetini ayarlamak ve değerlendirmek için en önemli anahtar doğru AE programının yapılmasıdır. Egzersizin şiddeti, mutlak ölçü Watt (W) ya da göreceli (egzersiz kapasitesi) şekilde belirtilmelidir. Egzersiz şiddeti genel olarak hastanın egzersiz kapasitesinin %40 - 85 arasında olmalıdır. Bu değer kalp hızının (KH) neredeyse % 55 - 90'ına denk gelmektedir (Köseoğlu 2008).

2.11.1 AE'nin şiddetini belirleme yöntemleri

1. Kalp Hızı Yöntemi: Klinikte en çok tercih edilen Karvonen metodudur. Egzersiz tolerans testi ile belirlenen maksimal kalp hızından istirahat kalp hızı çıkarılarak elde edilir. Bu değer ile hedeflenen fonksiyonel kapasite skoru çarpılır ve çıkan bu değere istirahat KH eklendiğinde hedeflenen kalp hızı bulunmuş olur (Karapolat ve Durmaz 2008, Köseoğlu 2008).

$$\text{Hedef Kalp Hızı Aralığı} = [(KH_{\text{zirve}} - KH_{\text{istirahat}}) \times 0,6(\text{Hedef kapasite}) + KH_{\text{istirahat}}]$$

2. Algılanan Yorgunluğun Derecelendirilmesi [Rated Perceived Exertion (AYD)]: Bu metot egzersiz esnasında KH'nın ölçülemediği veya kullanılan ilaçlar sebebiyle KH cevaplarının farklılaştığı hastalarda kullanışlıdır. Borg AYD Ölçeği'nin 10 ve 15 basamaklı iki çeşidi bulunmaktadır. Borg puanı 0-10'luk ölçekte 3 - 6 (orta - zor); 6 - 20'lik ölçekte 12 - 16 (orta - zor) olarak egzersiz programı yapılır. Zorlanma puanı 12 - 16 arasında olan hasta maksimal KH'de (% 60 - 85) çalışıyor anlamını taşımaktadır (Karapolat ve Durmaz 2008, Köseoğlu 2008).

3. Oksijen Tüketimi Yöntemi: Egzersiz tolerans testi esnasında solunan gazların ölçümü gereklidir. Maksimal aerobik kapasitesinin ($VO_{2\text{maks}}$) % 60 - 70'i, test esnasında ulaşılan zirve KH'na denk gelir (Karapolat ve Durmaz 2008, Köseoğlu 2008).

4. Metabolik Eşik Değer (MET) Yöntemi: Egzersiz şiddeti, hastanın ölçülen $VO_{2\text{maks}}$ değerinin metabolik eşdeğeri olan MET düzeyinin % 60 - 80'i olarak tespit edilir (Karapolat ve Durmaz 2008, Köseoğlu 2008).

2.11.2 AE'nin uygulama süresi ve sıklığı

MS tanılı bireyler için zirve KH'nin % 60 - 80'ine karşılık gelen VO_{2maks} 'ın % 50 -70'i başlangıç egzersiz yoğunluğu olarak kullanılır. Egzersiz sıklığı ise haftada 2 - 3 seans şeklinde planlanmalıdır. MS hastasının engellilik seviyesine bağlı olarak 10 - 40 dk'lık bir başlangıç egzersiz süresi önerilmektedir. Termosensitif MS hastaları için egzersizi yararlı hale getirmek amacıyla çekirdek sıcaklığı etkileyen değişkenlere her zaman dikkat edilmelidir (Dalgas vd 2009).

2.11.3 AE'in temel kuralları

AE başlangıçta ısınma ile başlamalı, yüklenme evresi ile devam ederek soğuma evresi ile sonlandırılmalıdır.

1. Isınma Evresi: Düşük şiddette 5 - 15 dk arasında olmalıdır. Isınma evresinin istihatten aerobik dayanıklılık egzersiz evresine yumuşak geçiş sağlamak, eklemleri hazırlamak, kollateral dolaşımı artırmak ve kas kontraksiyonundan önce periferde meydana gelebilecek ani değişiklikleri önlemek gibi amaçları vardır.
2. Yüklenme Evresi: 20 - 60 dk arasında kişiye uygun AE programının uygulandığı evredir. Devamlı olarak gerçekleştirilen ritmik hareketler bu evrede yer almalıdır.
3. Soğuma Evresi: 5 - 10 dk arasında devam eden ve metabolizmanın dinlenme seviyesine dönmesini sağlayacak düşük tempolu egzersizlerin oluşturduğu evredir (DeLisa vd 2005).

2.11.4 AE'nin faydaları

1. Aerobik Kapasiteye Etkisi: Anaerobik seviyede ve VO_{2maks} 'da artış gözlenir. 3 - 6 ay AE programı uygulanan hastalarda VO_{2maks} ' da % 11 - 36 artış olduğu bulunmuştur (Karapolat ve Durmaz 2008).

2. Risk Faktörlerine Etkisi: AE programının, lipidlerde düzelme (kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein seviyesinin düşmesi, yüksek dansiteli lipoprotein seviyesinin yükselmesi), obezitenin ve hipertansiyonun düzenlenmesi, bazal insülin seviyelerinde azalma, insülin duyarlılığında artış ve tip 2 diabetes mellitus riskinde azalma gibi olumlu etkileri bulunmaktadır.

3. Egzersizin Anti-İnflamatuar Etkisi: AE yoluyla sistemik inflamatuvar gelişim engellenebilir. Bu duruma, makrofajların sitokin üretimini sınırlayan bir anti-enflamatuar duruma yanıt olarak polarizasyonunu destekleyen yağ dokusu kütleindeki azalma

yoluyla karşı koyar. Azalmış inflamatuvar monositlerle ilişkili toll-like reseptörlerinin aşağı regülasyonu gerçekleşir. Ayrıca egzersiz stimülasyonuna yanıt olarak inflamatuvar durum, kastan türetilen artmış IL - 6 seviyeleri ve obezite durumunda devam eden sitokin salınımının önlenmesi ile modüle edilir (Collao vd 2020).

4. Egzersizin Depresyona Etkisi: Depresyon, çeşitli beyin (hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks) bölgelerinde BDNF seviyelerinin azalmasına ve nöron kaybına yol açar. Egzersizler ile depresyonda azalan serotonin serum düzeylerinde bir artış gözlenir. Ayrıca, hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, egzersizin BDNF ile hipokampusta sinaptik plastisiteyi desteklediği gözlenmiştir. Egzersizin BDNF düzeylerinde artışı desteklediği ve bu artışın da bilişsel durum üzerinde olumlu bir etki sağladığı bilinmektedir (Brondino vd 2017).

5. Egzersizin Bilişsel Fonksiyona Etkisi: Egzersize bağlı olarak kan-beyin bariyeri ve MS patogenezinin işlevinde önemli bir rol oynadığı bilinen matrix metalloproteinaz seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir. Nörotrofik faktörlerdeki artış nedeniyle hipokampus gibi spesifik beyin bölgeleri egzersize oldukça duyarlıdır. Ek olarak, BDNF'in sinaptik plastisiteyi arttırdığı ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğu ileri sürülmüştür. İşlevsel düzeyde, egzersizin sağlıklı yaşlanan popülasyonlarda yürütücü işlevler ve bellek açısından bilişsel performansı geliştirdiği tespit edilmiştir (Zimmer vd 2018).

Literatürde MS'li bireylerde dayanıklılık egzersiz uygulamalarının İrisin hormon düzeyini değerlendiren tek çalışma olup, sadece kandaki düzeyi incelenmiştir. MS'te aerobik egzersizi ele alan oldukça fazla sayıda çalışma mevcut iken, sonuç ölçütü olarak EMG analizini ele alan çalışmalara rastlanmamıştır. Nörofizyolojik değerler ile birlikte hem İrisin hormon düzeyini hem de fonksiyonelliği ele alan çalışma yoktur. Ayrıca son klinik veriler, egzersizin MS'li bireylerde nörobilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olabileceğini, ancak altta yatan moleküler yollar ve ölçülebilir belirteçlerin şu anda eksik olduğunu göstermektedir (Briken vd 2016, Fischer vd 2011). Çalışmamızın amacı; MS tanılı bireylerde aerobik egzersizin nörofizyolojik değerler ve fonksiyonellik üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

2.12 Hipotezler

Hipotez 1₁: Multiple Skleroz tanılı bireylerde aerobik egzersizin nörofizyolojik değerler üzerine etkisi vardır.

Hipotez 1₂: Multiple Skleroz tanılı bireylerde aerobik egzersizin fonksiyonellik üzerine etkisi vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik kurallara uygun olduğuna, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.08.2019 tarihinde 60116787-020/54429 sayı ile karar verilmiştir (EK-4). Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2020SABE020).

3.2 Çalışmanın Yapıldığı Yer

Araştırmamız Fırat Üniversitesi Hastanesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ünitesi ile Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dallarında gerçekleştirilmiştir.

3.3 Çalışma Süresi

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onay kararının ardından 16.09.2019 tarihinde vaka alımına başlandı ve 20.11.2020 tarihinde vaka alımı tamamlandı.

3.4 Olgular ve Randomizasyon

Çalışmanın evrenini Elâzığ ilinde yaşayan RRMS tanılı olgular oluşturdu. Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ($d = 1,3$) görülmüştür (Mokhtarzade vd 2017). Daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü de elde edilebileceği

düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda; etki büyüklüğü $d = 1,1$ olduğunda, çalışmaya en az 22 kişi alındığında (her grup için en az 11 kişi) % 95 güven düzeyinde % 80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Çalışmamıza dâhil edilme kriterlerine uyan 32 RRMS tanılı gönüllü olgu dâhil edilmiştir. Bir katılımcı EMG değerlendirilmesini kabul etmemiş ve 1 katılımcı da rehabilitasyon süreçlerinin uzunluğu nedeniyle çalışmaya başlamadan önce ayrılmışlardır.

Olguların çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- 19 - 65 arasında olmak,
- GEDÖ puanı 0,5 – 5,5 aralığında yer alan,
- RRMS tanılı,
- Steroid tedavisi almayan veya çalışmaya başlamadan 3 ay önce kesilmiş olan hastalar.

Olguların çalışmadan dışlanma kriterleri

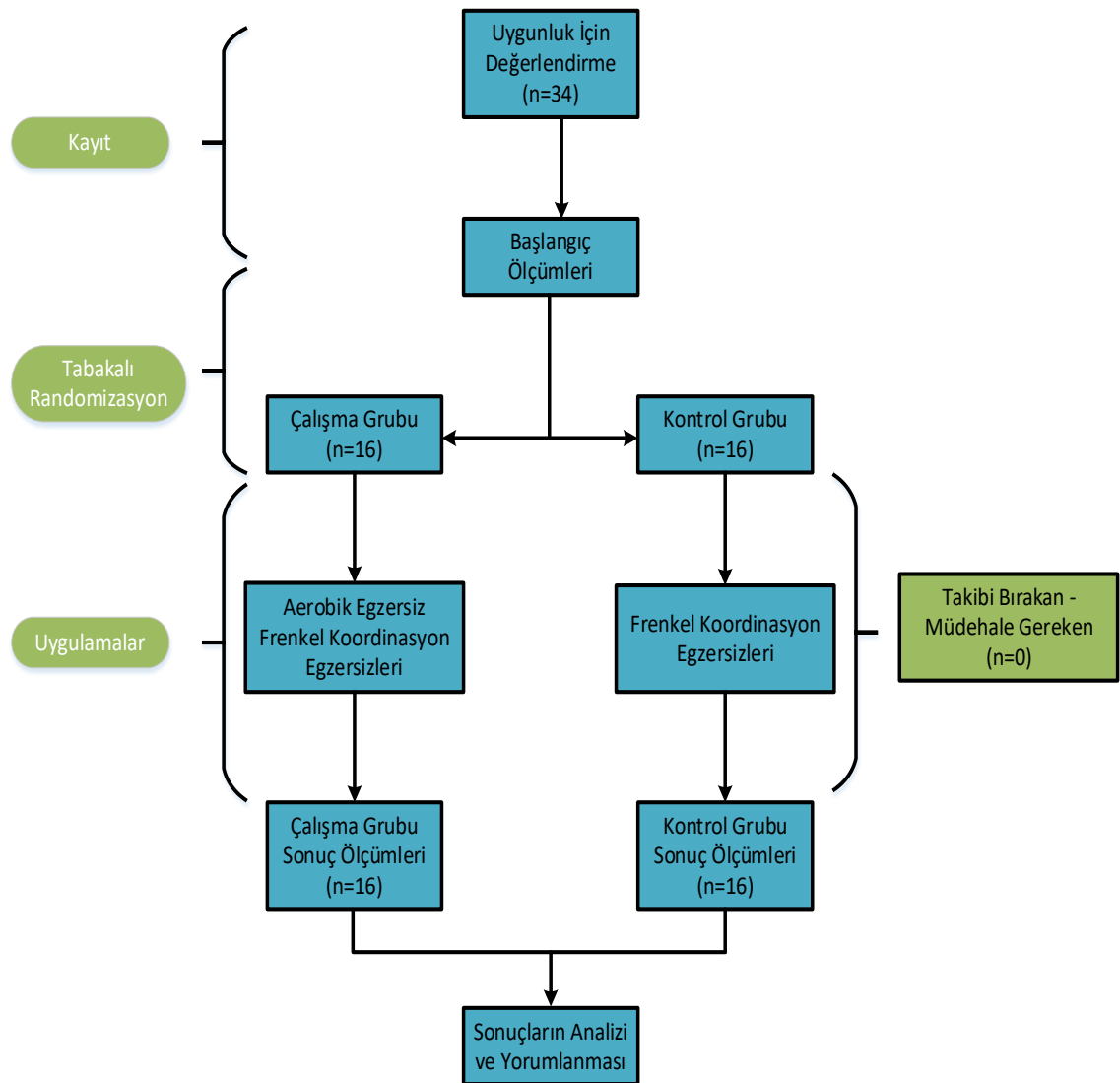
- Akut MS atağı geçiren veya son 3 ay içerisinde atak öyküsü olan,
- Egzersizlere katılımını engelleyecek ortopedik veya sistemik problemi olan,
- MS dışında bilinen başka bir nöromusküler rahatsızlığı olan,
- Son 6 ay içinde immünomodülatör tedaviye başlanan,
- Görme tutulumu veya diplopsi olan,
- Alt ekstremitesinde üst düzey spastisitesi (Modifiye Ashworth Ölçeği puanı 3 veya 4) olan,
- Egzersize katılımını engelleyecek kardiyopulmoner problemi olan olgular.

Olguların çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Herhangi bir sebeple değerlendirmenin tamamlanamamış olması,
- Arka arkaya 3 seans gelmemiş olması,
- Çalışmanın herhangi bir sürecinde çalışmadan ayrılmak istemesi.

Katılımcılar, tabakalı randomizasyon yöntemi kullanarak 2 gruba (Çalışma grubu: Frenkel Koordinasyon Egzersizleri'ne ilave olarak Aerobik Egzersiz uygulanan grup, Kontrol grubu: Sadece FKE uygulanan grup) ayrıldı. Tabakalama GEDÖ puanına göre yapılmış olup, MS erken (GEDÖ $0,5 \leq$ ve <3) ve MS geç dönem (GEDÖ $3 \leq$ ve $\leq 5,5$) olarak tabakalara Windows tabanlı SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak rastgele atandı.

Katılımcıların demografik verileri kaydedildikten sonra yüzeysel EMG, VO_{2maks} değeri ve İrisin hormon düzeyleri analizi için kan örneklerinin alınmasını takiben fonksiyonel durumları; Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit (MSFK), Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği (ADDÖ], Modifiye Borg Ölçeği (MBÖ), Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ), Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (LMSYKÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ] ile değerlendirildi. Değerlendirmeler; hastaların tedavileri başlatılmadan 2 gün önce yapılmış olup, 6 haftalık son tedavi seansını takiben en az 2 gün en fazla 3 gün içinde tekrarlandı. Tüm veriler değerlendirme formuna kaydedildi.



Şekil 3. 1 Çalışmanın yöntemsel şeması

3.5 Kayıt ve Değerlendirme

3.5.1 Sosyodemografik ve kayıt bilgileri

Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların cinsiyet, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve Beden Kitle İndeksini (BKİ) içeren demografik bilgileri ile çalışma durumu, hastalık başlangıç zamanı, eğitim düzeyi, medeni durumu, özgeçmiş ve soygeçmiş ve diğer klinik bilgilerini içeren bilgileri hazırlanan ön bilgi formuna kaydedildi (EK-5).

3.5.2 Nörofizyolojik Değerlendirmeler

3.5.2.1 Kardiyopulmoner değerlendirme

Kardiyopulmoner durum ve maksimum aerobik kapasiteyi belirlemek için artımlı egzersiz testi kullanılarak gerçekleştirildi. VO_{2maks} , Cosmed FitMate Pro® (Cosmed, İtalya) kullanılarak değerlendirildi. FitMate Pro®, ventilasyonu ölçmek için bir türbin akış ölçer ve süresi dolmuş gazlardaki oksijen fraksiyonunu analiz etmek için bir galvanik yakıt hücresi oksijen sensörü içerir. FitMate Pro® her ölçümden önce kendi kendini kalibrasyon yapmaktadır. Süresi dolmuş havayı örneklemek için katılımcının yüzüne bir yüz maskesi yerleştirildi ve türbin akış ölçere takıldı. Katılımcılar 5 dk dinlendikten sonra (ergometrede otururken), 25W'dan başlayarak bisiklet ergometresinde (E200 Cosmed®, İtalya) pedala çevirmeye başlamaları istenildi. Yük tükenmeye kadar her 3 dk'da bir 25W arttırıldı. Katılımcılar sözlü olarak, egzersizi mümkün olduğu kadar devam ettirmeye teşvik edildi. Maksimum oksijen tüketiminin olduğu esnada dakika ventilasyonu (VE_{zirve}), Kalp Atış Hızı (KH_{zirve}) ve VO_{2maks} değerleri otomatik olarak kayıt edildi. Katılımcılara KH takibi amacıyla bluetooth özellikli göğüs kemeri, VO_{2maks} analizi için kişiye uygun maske ve sağ kola kan basınç analizi için ergometre ile entegre manşon takıldı (Resim 3.1).



Resim 3.1 Cosmed FitMate Pro® marka cihaz ile kardiyopulmoner testi

3.5.2.2 Modifiye Borg Ölçeği (MBÖ)

MBÖ, egzersiz esnasında harcanan çabanın değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Genellikle efor ve istirahat periyotlarında dispne şiddetini ölçmek için kullanılan bir ölçektir. Hastalar tarafından kullanımı rahat olan MBÖ, dispne şiddetinin tanımlanmasını sağlamaktadır (Soumyashree ve Kaur 2020).

Katılımcılardan nefes alma güçlüklerini 0 - 10 arasındaki ölçekte derecelendirmeleri istendi, burada 0 nefes almada hiç zorluk çekmediğini ve 10 nefes almada maksimum zorluk çektiğini göstermektedir. MBÖ puanı, aerobik testin başlamasıyla belirli aralıklar (her 3 dk'da bir) ile kaydedildi.

3.5.2.3 Yüzeysel elektromiyografi

Çalışma ve kontrol grubunda yapılan tüm elektrofizyolojik incelemeler için Keypoint v.5.03 yazılıma sahip 4 kanallı NCS/EMG/EPs (Medtronic ENT®, Medtronic, Inc, Jacksonville, FL) elektronöromiyografi cihazı kullanıldı. İnceleme önceden ısıtılmış EMG laboratuvarında yapılmış olup, çalışmanın kış aylarına denk gelmesi sebebi ile soğuk ekstremiteler inceleme öncesi taşınabilir infraruj ampullü ısıtıcı ile ısıtıldı. Hem çalışma

hem kontrol grubunda yapılan elektrofizyolojik incelemelerde kişilerin dört ekstremitesi de çalışma kapsamında değerlendirildi (Resim 3.2).

Motor ileti çalışmalarında median sinir, el bileği ve dirsek seviyelerinden uyarılarak abductor pollicis brevis kasından Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) kaydedildi. Ulnar sinir, el bileği ve dirsek seviyelerinden uyarılarak abductor digiti minimi kasından BKAP kaydedildi. Tibial sinir, ayak bileği ve diz seviyelerinden uyarılarak abductor hallucis kasından BKAP kaydedildi. Peroneal sinir, ayak bileği ve diz altı seviyelerinden uyarılarak extensor digitorum brevis kasından BKAP kaydedildi (Sonoo 2020).

Motor ileti bakıldıktan sonra F yanıtı ve H refleksi çalışıldı. Tibial sinire popliteal fossadan uzun süreli ve düşük amplitüdü uyarı ile soleus kasının H refleksi latansları kaydedildi. Aktif yüzeysel elektrot poplitea orta noktası ile medial malleol proksimal kenarını birleştiren çizginin orta noktasına, referans elektrot ise bunun 5 santimetre distaline yerleştirildi. Uyarı süresi 0.1 msn ve uyarı sıklığı 0.5 atım / sn. olarak ayarlandı. F yanıtı ise uyarım katod distalde olacak şekilde, yukarıdaki her bir sinir için tanımlanan distal uyarım noktalarına uygulandı. Frekansı < 0.5 Hz olmak üzere, arka arkaya 10 uyarı verildi.

Duyu ileti çalışmasında, median sinir için el bileğinden uyarım ile ikinci parmaktan kayıt, ulnar sinir için ise el bileğinden uyarım ile beşinci parmaktan kayıt alınarak duysal sinir aksiyon potansiyelleri kaydedildi.

Yüzeysel EMG işlemi sırasında incelenen parametreler şunlardır:

- Median, ulnar, tibial ve peroneal sinir için motor distal latans, BKAP amplitüd ve proksimal-distal uyarım noktaları arası motor sinir ileti hızları,
- Median ve ulnar sinir için distal segment duysal sinir ileti hızları,
- Soleus kasının H refleks latansları,
- Median, ulnar, tibial ve peroneal sinir için F yanıtı latansları.



Resim 3.2 Medtronic ENT® cihazı ile yüzeyel EMG değerlendirmesi

3.5.2.4 İrisin hormon düzeyinin değerlendirilmesi

Katılımcıların dirseğin anterior kısmından, medyan ya da bazilik toplardamardan kan alındı. Alınan kan örnekleri İrisin hormon analizine uygun şekilde jelli biyokimya tüplerinde 3000 dakikada dönme sayısı (dds) ile 10 dk santrifüj edilerek serumlara ayrıldı (Resim 3.3). Elde edilen serumlar küçük porsiyonlar halinde ependorf tüplere konularak analizleri yapılana kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı (Resim 3.4). Serum İrisin konsantrasyonları enzime bağlı bağışıklık deneyi (ELISA) yöntemiyle hazır ticari kit (Aviscera Biosciences®, SantaClara, CA) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre belirlendi. Testin hassaslığı 100 pikogram / mililitre (mL), kitin saptanabilir aralığı 0,4 – 51,2 nanogram (ng) / mL idi. Testin deneyler arası (inter-assay) değerleri % 8 - 10, tahlil içi (intra-assay) değerleri % 4 - 6 idi (Kim ve Kim 2018).



Resim 3.3 Nüve® NF615 marka santrifüj cihazı ile kanların serumlarına ayrılması



Resim 3.4 Wisd® marka dondurucuda serumların saklanması

3.5.3 Fonksiyonellik değerlendirmeleri

3.5.3.1 Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit (MSFK)

Ulusal MS Derneği'nin Klinik Sonuç Değerlendirmesi Çalışma Kolu tarafından geliştirilmiştir. MSFK, fonksiyonel engellilik değerinin objektif olacak şekilde belirlenmesine ve hasta takibinde belirli bir standardı oluşturmaya imkân sağlar. Yirmi beş Adım Yürüme Testi (25AYT), 9 Delikli Peg Testi (9DPT) ve Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi (PASAT-3) alt testlerinden oluşmaktadır (Demir 2018). Değerlendirmede standardizasyon amacıyla aşağıda belirtilen sırayla testler gerçekleştirildi.

1. 25AYT ilk deneme
2. 25AYT ikinci deneme
3. 9DPT dominant el, ilk deneme
4. 9DPT dominant el, ikinci deneme
5. 9DPT dominant olmayan el, ilk deneme
6. 9DPT dominant olmayan el, ikinci deneme
7. PASAT-3

Yirmi Beş Adım Yürüme Testi, alt ekstremitte fonksiyonunun kantitatif ölçümüdür. Katılımcı, açıkça işaretlenmiş 25 adımlık mesafeden oluşan bir parkurun ucuna yönlendirildi ve mümkün olduğunca çabuk ama güvenli bir şekilde 25 adım yürümesi talimatı verildi. Görev, katılımcının aynı mesafeye geri dönmesiyle derhal tekrarlanır. Tekrarlar arası 1 dk dinlenme vardır. Testin limit süresi 3 dk'dır. (Demir 2018).

1. Kronometre ile görev süresi ölçüldü.
2. Bu iki denemenin ortalaması MSFK puanı olarak kullanıldı (Resim 3.5).



Resim 3.5 25 Adım Yürüme Testi

Dokuz Delikli Peg Testi, kanıta dayalı üst ekstremitte (kol ve el) fonksiyonunun kantitatif bir ölçümüdür. MSFK'nin ikinci bileşenidir ve katılımcılar otururken uygulandı. Hem dominant hem de dominant olmayan eller iki kez test edildi (baskın elin iki ardışık denemesi, ardından hemen baskın olmayan elin iki ardışık denemesi). Tekrarlar arası 1 dk dinlenme vardır. Testin limit süresi 5 dk'dır (Demir 2018).

1. Test sağlam bir masada uygulandı ve 9DPT cihazı sabitlendi.
2. Testin sonucu 9 çubuğu 9 deliğe yerleştirme ve toplama süresi olarak kaydedildi.
3. MSFK puanında kullanılan değişken bu iki denemenin ortalamasıydı (Resim 3.6).



Resim 3.6 Dokuz Delikli Peg Testi

Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi, işitsel bilgi işleme hızının, dikkati odaklama ve sürdürme yeteneğinin yanı sıra hesaplama yeteneğini özel olarak değerlendiren bilişsel işlevin bir ölçüsüdür. PASAT-3'te katılımcılara üç saniyelik aralıklarla sunulan 61 tek basamağı dinlemeleri söylendi. Rakamlar bilgisayardan standardize bir şekilde tüm katılımcılara dinletildi. Katılımcılara, ardışık iki rakamı üst üste eklemesi ve sonucu değerlendiriciye sesli olarak iletmesi istendi. Testin iki paralel versiyonu dönüşümlü olarak kullanıldı (Demir 2018).

1. MSFK hesaplama formülünde kullanılan, test sonucu elde edilen doğru cevapların sayısı idi.
2. Katılımcıdan PASAT-3 versiyon uygulama dizisinin herhangi birinde en az iki doğru yanıt (ardışık ya da değil) alınamadığında test sonlandırıldı (Resim 3.7).

MSFK'de, üç ayrı ölçüm için ayrı puanlar (z - puanları) ve birleşik toplam puan (MSFK-puanı) hesaplandı. MSFK puanındaki bozulma, genel işleyişteki bozulmayı temsil etmektedir (Kara vd 2017).



Resim 3.7 Adımlı İşitsel Seri Ekleme - 3 Testi

3.5.3.2 Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği (ADDÖ)

ADDÖ hastaların klinik fonksiyon bozukluklarını; ekstremiteler hareketleri, kinetik fonksiyonlar, postür ve yürüme bozuklukları, konuşma ve okülomotor bozukluklarını kapsayacak şekilde ele alan ve ataksi değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir. ADDÖ; yürüyüş (0 – 8), duruş (0 – 6), oturma (0 – 4), konuşma bozukluğu (0 – 6), parmak takibi (0 – 4), burun-parmak testi (0 – 4), hızlı alternatif el hareketi (0 – 4) ve topuk kaydırmayı (0 – 4) inceleyen 8 maddeden oluşur. Ekstremiteler kinetik fonksiyonu ile ilişkili olan 5. - 8. maddeler, bilateral olarak derecelendirildi. Her iki taraf için elde edilen ortalama puanlar toplam puana eklendi (Salcı vd 2017) (Resim 3.8, Resim 3.9).

3.5.3.3 Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ)

YEÖ, yorgunluk durumunun MS tanılı bireylerde günlük aktivitelere etkisini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Ölçek, yorgunluk durumunun son bir aydaki fiziksel, bilişsel ve sosyal etkilerini değerlendirmektedir. Toplam 40 sorudan (0= sorun yok, 4= aşırı) oluşan ölçek puanı 0 - 160 puan arasında değişir. YEÖ'nden elde edilen düşük puanlar, yorgunluk etkisinin düşük derecede olduğu anlamını taşımaktadır (Armutlu vd 2007).



Resim 3.8 ADDÖ üst ekstremitte ataksi değerlendirme



Resim 3.9 ADDÖ alt ekstremitte ataksi değerlendirme

3.5.3.4 Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

BDÖ, her katılımcının genel depresif durumla ilgili duygu ve tutumlarını araştırmak için uygulandı. Her hastadan birkaç ifade grubunu okuması ve daha sonra her grupta “son bir hafta içerisinde” nasıl hissettiğini en iyi açıklayan bir ifadeyi işaretlemesi istendi. Depresif belirtilerin artan yoğunluklarını tanımlayan dört ifadeyi 0 - 3 puan arasında değerlendiren BDÖ, 21 madde içermektedir. Depresif belirtiler şu şekilde sınıflandırıldı: minimal-orta depresif belirtiler (aralık 14 - 19), orta-şiddetli depresif belirtiler (aralık 20 - 29), şiddetli depresif belirtiler (aralık 30 - 63) (Solaro vd 2016).

3.5.3.5 Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (LMSYKÖ)

Katılımcıların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla MS tanılı bireyler için geliştirilmiş olan LMSYKÖ kullanıldı. Katılımcılardan, her bir ifadenin son 30 gün içinde kendilerini ne derece etkilediğini dört puanlık likert ölçeği (0 = “Hiç değil” ile 3 = “Çoğu zaman”) kullanarak belirtmeleri istendi. Bu ölçeğin sekiz maddelik formu yorgunluk, yalnızlık, enerji, sağlıkla ilgili endişeler, aile ilişkileri, görünüş, diğer insanların tutumları ve geleceğe yöneliktir. LMSYKÖ, MS popülasyonu için hassas ve güvenilir olduğu gibi klinik ortamda kullanımı da hızlı ve kolaydır (Smedema 2020). Ayrıca LMSYKÖ'nün Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği tatmin edici bulunmuştur. İç tutarlılık için puanların toplamına ilişkin Cronbach α değerleri ilk uygulama için 0,78, ikinci uygulama için 0,64 olarak tespit edilmiştir (Akbiyık vd 2009).

3.6 Gruplara Uygulanan Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Programları

3.6.1 Aerobik egzersiz (AE)

Çalışma grubundaki katılımcılara haftada 3 kez olmak üzere toplam 18 seans elektrikli ve frenli bisiklet ergometre (E200®, COSMED, İtalya) ile AE yapıldı. Egzersiz esnasında katılımcıların VO_{2maks} , VE_{zirve} , KH_{zirve} ve yüklenme verileri FitMate Pro® cihazı ile hem kontrol hem de kayıt edildi. Katılımcılara seanstan bir gün önce veya o gün herhangi bir egzersiz yapmamaları ve seanstan en az iki saat önce sadece hafif bir yemek yemeleri ve rahat giysiler giymeleri önerildi. Her bir AE seansı;

- 5 dk ısınma= VO_{2maks} 'in % 30'unda
- 20 dk egzersiz= VO_{2maks} 'in % 50 - 60'ında
- 5 dk soğuma= Pedallarda direnç olmadan toplam 30 dk olacak şekilde

düzenlendi (Dalgas vd 2009) (Resim 3.10).



Resim 3.10 Aerobik egzersiz uygulaması

3.6.2 Frenkel Koordinasyon Egzersizleri (FKE)

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara, bireyin fonksiyonel ve motor durumuna uygun olarak verilen 4 farklı FKE, 4 - 5 tekrarlı olacak şekilde 6 hafta boyunca ve haftada 3 kez yaptırıldı. Her egzersiz seti arasında 1 dk ara verildi. Ortalama her seans 20 - 30 dk sürdü. FKE; yatarken, otururken ve ayakta pozisyonunda birbirini izleyen ve yavaş veya hızlı hareket formlarının kombinasyonları şeklinde ve bireyin fonksiyonel duruma göre planlandı. Yapılacak hareketler hastaya açık bir şekilde anlatıldı. Egzersizler kolaydan zora doğru ilerletildi. Kişinin fonksiyonel durumu ilerledikçe egzersizlerin formu gelişime göre yeniden şekillendirildi (Resim 3.11).



Resim 3.11 Frenkel Koordinasyon Egzersizleri

3.7 İstatistiksel Analiz

Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ($d = 1,3$) görüldü (Mokhtarzade vd 2017). Daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü de elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda; etki büyüklüğü $d = 1,1$ olduğunda, çalışmaya en az 22 kişi alındığında (her grup için en az 11 kişi) % 95 güven düzeyinde % 80 güç elde edilebileceği hesaplandı.

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından bağımsız grupların farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında; parametrik test

varsayımları sağlanmadığından Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise ki-kare analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

4.1 Grupların Demografik Özellikleri

Kontrol ve çalışma grubundaki katılımcıların çalışma öncesi demografik, kişisel, hastalığa ilişkin özelliklerini kapsayan demografik özellikleri açısından istatistiksel olarak benzer olduğu bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Grupların demografik özellikleri

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	z	p
	Ort \pm SS (min - maks)	Ort \pm SS (min - maks)		
Yaş (yıl)	32,5 \pm 8,75 (19 - 43)	28,31 \pm 5,89 (19 - 40)	-1,472	0,141
BKİ (kg/m ²)	23,53 \pm 3,61 (19,1 - 33,2)	24,42 \pm 5,24 (18 - 37,1)	-0,302	0,763
GEDÖ	1,97 \pm 0,89 (1 - 3,5)	1,69 \pm 0,85 (1 - 3,5)	-0,995	0,320
MS Süresi (yıl)	7,66 \pm 5,05 (1 - 15)	5,44 \pm 3,92 (2 - 14)	-1,102	0,271

BKİ: Beden Kitle İndeksi, GEDÖ: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, z: Mann - Whitney U Testi, $p < 0,05$.

Kontrol grubuna (FKE uygulanan grup) dâhil edilen katılımcıların 12'si (% 75) kadın ve 4'ü (% 25) erkek, çalışma grubuna (FKE ilave AE uygulanan grup) dâhil edilenlerin ise 15'i (% 93,8) kadın ve 1'i (% 6,3) erkekti. İki grupta da birer katılımcının sol tarafı dominant taraf olduğu gözlemlendi. Olguların cinsiyet, medeni durum, dominant taraf, çalışma durumu ve eğitim durumu, bakımından benzer olduğu bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Grupların tanımlayıcı özellikleri

		Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın	12 (75)	15 (93,8)	2,133	0,144
	Erkek	4 (25)	1 (6,3)		
Dominant Taraf	Sağ	15 (93,8)	15 (93,8)	0,000	1
	Sol	1 (6,3)	1 (6,3)		
Çalışma Durumu	Tam zamanlı	5 (31,3)	4 (25)	0,155	0,694
	Yarı zamanlı	0 (0)	0 (0)		
	Çalışmıyor	11 (68,8)	12 (75)		
Medeni Durum	Evli	7 (43,8)	6 (37,5)	0,130	0,719
	Bekâr	9 (56,3)	10 (62,5)		
	İlköğretim	3 (18,8)	1 (6,3)		
Eğitim Öğretim Durumu	Ortaöğretim	5 (31,3)	3 (18,8)	2,389	0,496
	Lisans	7 (43,8)	11 (68,8)		
	Yüksek Lisans	1 (6,3)	1 (6,3)		

χ^2 : Bağımsız gruplarda ki-kare testi, p < 0,05.

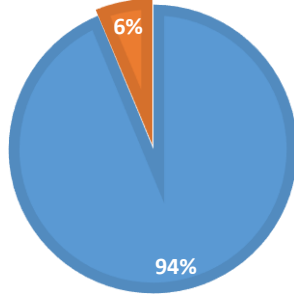
Kontrol ve çalışma grubunda GEDÖ puanları $0,5 \leq$ ve < 3 aralığında olan olgu sayısı 15 (% 93,8) iken GEDÖ puanı $3 \leq$ ve $\leq 5,5$ aralığından olan olgu sayısının 1 (% 6,3) olduğu kaydedildi (Şekil 4.1). Katılımcıların çalışma durumları incelendiğinde ise kontrol grubunda 5 (% 31,3) tam zamanlı çalışanın ve 11 (% 68,8) çalışmayan olgunun olduğu tespit edilirken, çalışma grubunda 4 (% 25) tam zamanlı ve 12 (% 75) çalışmayan olgunun olduğu tespit edildi (Şekil 4.2). Grupların eğitim öğretim durumları Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

4.2 Bulguların Grup İçi Karşılaştırmaları

Olguların değerlendirme sonuçları nörofizyolojik değerlendirmeler (kardiyopulmoner, EMG, İrisin hormon düzeyleri) ve fonksiyonel değerlendirmeler (fonksiyonellik, ataksi, yorgunluk ve depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi) olacak şekilde 2 ana başlıkta ele alındı.

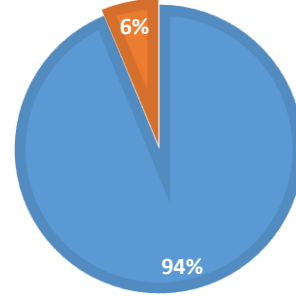
Kontrol Grubu GEDÖ Dağılımı

■ $0.5 \leq$ ve <3 ■ $3 \leq$ ve ≤ 5.5



Çalışma Grubu GEDÖ Dağılımı

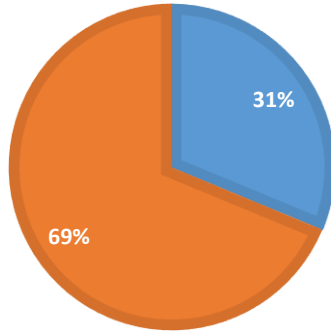
■ $0.5 \leq$ ve <3 ■ $3 \leq$ ve ≤ 5.5



Şekil 4.1 Grupların GEDÖ dağılımları

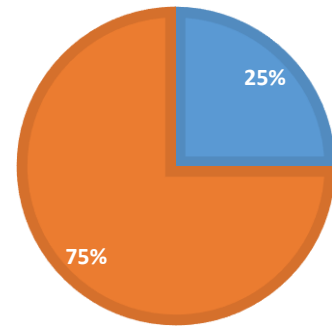
Kontrol Grubu Çalışma Durumu

■ Çalışan ■ Çalışmayan

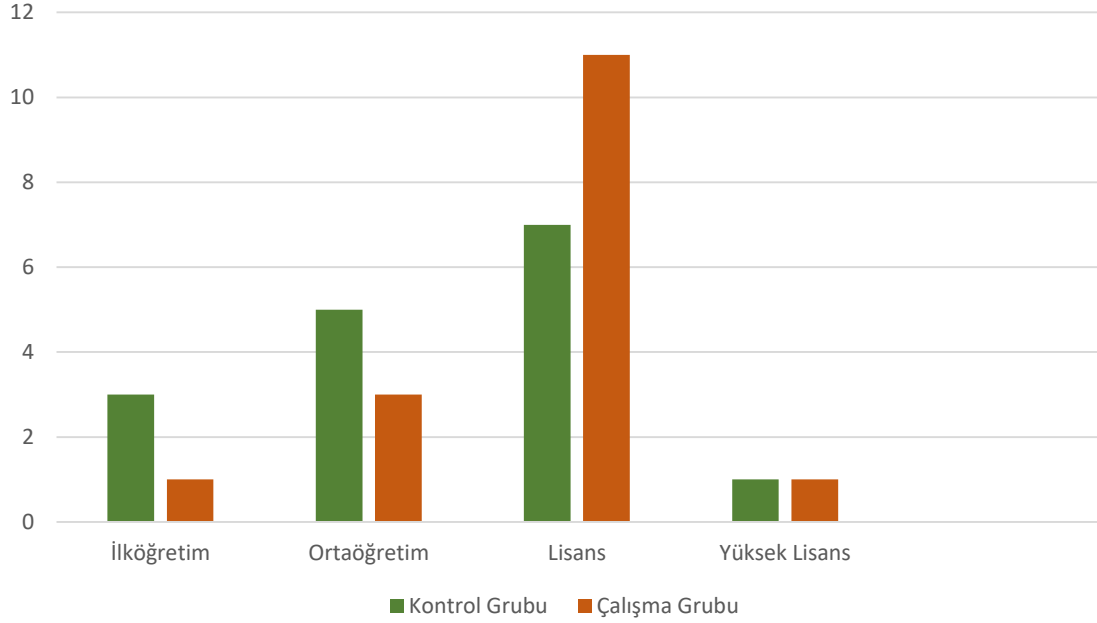


Çalışma Grubu Çalışma Durumu

■ Çalışan ■ Çalışmayan



Şekil 4.2 Grupların çalışma durumları dağılımı

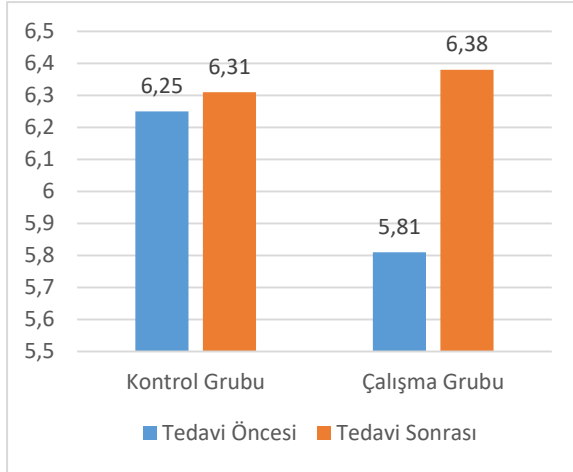


Şekil 4.3 Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların eğitim durumları

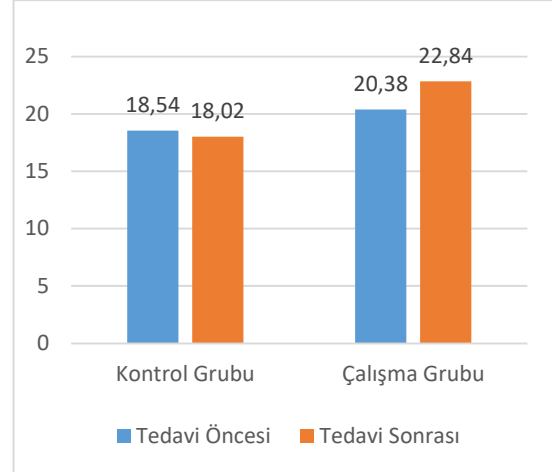
4.2.1 Nörofizyolojik değerlendirmeler

4.2.1.1 Kardiyopulmoner

Tedavi öncesi ve sonrasında uygulanan kardiyopulmoner fonksiyonlara yönelik aerobik test verileri karşılaştırıldığında, Frenkel Koordinasyon Egzersizlerinin yanı sıra aerobik egzersiz uygulanan çalışma grubunda elde edilen KH_{zirve} verileri hariç ($p > 0,05$); $MBÖ$, VO_{2maks} ve VE_{zirve} verilerinde tedavi sonrasında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p < 0,05$). Kontrol grubunda ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası $MBÖ$ ve VO_{2maks} verilerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.4, Şekil 4.5). Kontrol grubunda tedavi sonrası VE_{zirve} ve KH_{zirve} değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede farklı olduğu ($p < 0,05$) ve bu farkın değerlerin azalmasından kaynaklandığı gözlemlendi (Tablo 4.3).



Şekil 4.4 Grupların MBÖ verileri



Şekil 4.5 Grupların VO_{2maks} verileri

4.2.1.2 Yüzeysel elektromiyografi

Motor sinir iletim hızı

Çalışma grubunun EMG analizinden elde edilen tüm verilerinin, tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p > 0,05$). Kontrol grubunun sol Ulnar, sağ ve sol Tibial motor sinir iletim hızlarının tedavi öncesi ile sonrası verileri arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilirken ($p < 0,05$), diğer tüm motor sinir iletim hızlarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ($p > 0,05$, Tablo 4.4). Kontrol grubunda ki bu farklılıkların, sol Ulnar, sağ ve sol Tibial motor sinir iletim hızlarındaki azalmadan kaynaklandığı gözlemlendi. Ayrıca kontrol grubundaki sol Peroneal ortalama motor sinir iletim hız değeri egzersiz öncesi $48,28 \pm 3,30$ iken egzersiz sonrası $49,71 \pm 2,63$ bulunarak artış olduğu gözlemlendi ($p = 0,052$).

Duyu siniri iletim hızı

Sinirlerin duyu iletim hızı incelemesinde, kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası verileri arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). FKE'ye ilave olarak AE uygulanan çalışma grubunda ise tedavi öncesine göre tedavi sonrasında sağ taraf Ulnar sinirinin duyu iletim hızında anlamlı bir artış gözlenirken ($p < 0,05$), diğer sinirlerin duyu iletim hızlarında tedavi öncesine göre bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.3 Grupların tedavi öncesi ve sonrası kardiyopulmoner verileri

			Ort ± SS	Min - Maks	z	p
Kontrol Grubu	MBÖ	TÖ	6,25 ± 0,86	5 - 7	-0,333	0,739
		TS	6,31 ± 0,95	4 - 8		
	VO ₂ maks (mL/kg/dk)	TÖ	18,54 ± 5,06	9,9 - 28,8	-1,364	0,173
		TS	18,02 ± 4,78	8,0 - 26,5		
	VE _{zirve} (L/dk)	TÖ	50,2 ± 21,66	24 - 101,70	-2,327	0,020*
		TS	43,06 ± 15,75	19,90 - 75,40		
KH _{zirve} (atım/dk)	TÖ	130,38 ± 39,27	125 - 183	-2,405	0,016*	
	TS	122,5 ± 33,11	79 - 175			
Çalışma Grubu	MBÖ	TÖ	5,81 ± 0,91	4 - 7	-2,179	0,029*
		TS	6,38 ± 0,96	5 - 8		
	VO ₂ maks (mL/kg/dk)	TÖ	20,38 ± 3,23	15 - 24,5	-2,984	0,003**
		TS	22,84 ± 3,06	13,8 - 26,3		
	VE _{zirve} (L/dk)	TÖ	48,33 ± 10,06	32 - 66,1	-3,156	0,002**
		TS	54,68 ± 7,92	44,2 - 68,9		
	KH _{zirve} (atım/dk)	TÖ	148,44 ± 26,80	83 - 181	-0,654	0,513
		TS	149,75 ± 30,05	87 - 183		

MBÖ: Modifiye Borg Ölçeği, VO₂: Aerobik kapasite, VE: Dakika ventilasyonu, KH: Kalp atış hızı, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,05, **p < 0,005.

F yanıtı

EMG incelemesinde ele alınan bir diğer parametre olan F yanıtları incelendiğinde, çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası verileri arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulundu (p > 0,05). FKE uygulanan kontrol grubunda ise sadece sağ Tibial sinire ait F yanıtında anlamlı farklılığın olduğu tespit edildi (p < 0,05) (Tablo 4.6). Ayrıca çalışma grubunda tedavi öncesinde sağ Peroneal F yanıtı 7 (% 43) olgudan alınırken, tedavi sonrasında bu sayının 13'e (% 81,25) yükseldiği, tedavi öncesi sol Peroneal F yanıtının ise 10 (% 62,5) olgudan alınırken tedavi sonrası 11 (% 68,75) olgudan alındığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise tedavi öncesi hem sağ hem de sol Peroneal F yanıtı 8 (% 50) olgudan alınırken, tedavi sonrasında 9 (% 56,25) olgudan alındı.

H refleksi

Hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki Soleus H refleks yanıtlarının farklı olmadığı gözlemlendi (p > 0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.4 Grupların tedavi öncesi ve sonrası motor sinir ileti hızı değerleri

				Ort ± SS	Min - Maks	z	p
Kontrol Grubu	Median (m/sn)	R	TÖ	55,57 ± 3,69	50,0 - 63,3	-1,733	0,083
			TS	57,09 ± 3,68	51,3 - 63,3		
		L	TÖ	57,33 ± 4,84	51,1 - 69,2	-0,126	0,900
			TS	57,15 ± 4,09	51,7 - 67,8		
	Ulnar (m/sn)	R	TÖ	60,03 ± 3,99	51,1 - 65,7	-0,233	0,816
			TS	60,45 ± 5,32	51,0 - 68,2		
		L	TÖ	62,47 ± 4,57	54,7 - 70,3	-3,464	0,001**
			TS	59,2 ± 4,48	52,2 - 68,8		
	Tibial (m/sn)	R	TÖ	50,91 ± 5,59	43,4 - 65,5	-2,223	0,026*
			TS	47,58 ± 2,89	42,6 - 52,0		
		L	TÖ	50,88 ± 3,19	45,1 - 56,3	-2,431	0,015*
			TS	47,61 ± 2,93	41,8 - 52,2		
Peroneal (m/sn)	R	TÖ	48,01 ± 3,87	39,7 - 54,6	-0,103	0,918	
		TS	48,07 ± 3,49	41,5 - 54,2			
	L	TÖ	48,28 ± 3,30	43,9 - 55,1	-1,939	0,052	
		TS	49,71 ± 2,63	42,2 - 53,3			
Çalışma Grubu	Median (m/sn)	R	TÖ	58,98 ± 6,07	51,0 - 71,9	-0,517	0,605
			TS	58,13 ± 6,07	50,2 - 69,4		
		L	TÖ	59,38 ± 3,69	51,5 - 65,0	-1,293	0,196
			TS	58,51 ± 6,15	51,1 - 73,4		
	Ulnar (m/sn)	R	TÖ	63,7 ± 3,05	57,7 - 71,7	-1,708	0,088
			TS	61,43 ± 3,96	53,2 - 69,4		
		L	TÖ	62,01 ± 4,04	52,3 - 67,4	-0,466	0,641
			TS	61,60 ± 9,72	55,4 - 69,1		
	Tibial (m/sn)	R	TÖ	52,51 ± 5,27	45,9 - 68,5	-0,454	0,650
			TS	54,08 ± 7,57	42,2 - 69,2		
		L	TÖ	54,25 ± 7,68	44,9 - 75,4	-0,698	0,485
			TS	53,03 ± 4,98	47,2 - 65,2		
Peroneal (m/sn)	R	TÖ	53,39 ± 9,05	44,7 - 81,9	-0,517	0,605	
		TS	52,64 ± 4,47	45,0 - 61,0			
	L	TÖ	50,44 ± 4,22	42,5 - 56,5	-1,448	0,148	
		TS	53,87 ± 7,72	42,7 - 77,0			

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,05, **p ≤ 0,001.

Tablo 4.5 Grupların tedavi öncesi ve sonrası duyu siniri ileti hızı değerleri

			Ort ± SS	Min - Maks	z	p	
Kontrol Grubu	Median (m/sn)	R	TÖ	60,58 ± 7,90	41,9 - 71	-1,008	0,313
			TS	59,01 ± 7,09	43,5 - 72,2		
		L	TÖ	60,73 ± 7,48	45,5 - 68,1	-0,362	0,717
			TS	61,74 ± 7,66	45,3 - 72,4		
	Ulnar (m/sn)	R	TÖ	61,55 ± 6,10	52,5 - 73,8	-0,967	0,334
			TS	59,69 ± 4,68	50 - 68,6		
		L	TÖ	61,33 ± 5,54	50 - 71,8	-0,621	0,535
			TS	60,63 ± 3,33	57 - 68,4		
Çalışma Grubu	Median (m/sn)	R	TÖ	62,15 ± 5,14	50 - 68,6	-0,966	0,334
			TS	60,33 ± 6,15	51,1 - 70,9		
		L	TÖ	63,24 ± 3,88	55,4 - 70	-0,440	0,660
			TS	62,21 ± 5,38	52,6 - 69,5		
	Ulnar (m/sn)	R	TÖ	57,69 ± 5,47	44 - 66,7	-2,327	0,020*
			TS	65,05 ± 8,45	52,4 - 86,8		
		L	TÖ	62,21 ± 5,14	54,8 - 71	-0,931	0,352
			TS	64,52 ± 8,07	50 - 79,9		

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,05.

Tablo 4.6 Grupların tedavi öncesi ve sonrası F yanıtı ortalama değerleri

				Ort ± SS	Min - Maks	z	p
Kontrol Grubu	Median (ms)	R	TÖ	24,1 ± 1,93	21,1 - 26,8	-1,108	0,268
			TS	24,51 ± 2,14	20,7 - 28		
		L	TÖ	23,69 ± 2,36	20 - 27,4	-0,540	0,589
			TS	23,48 ± 1,76	20,3 - 26,3		
	Ulnar (ms)	R	TÖ	24,77 ± 2,37	21,3 - 29	-0,829	0,407
			TS	24,86 ± 2,18	21,3 - 28,6		
		L	TÖ	24,07 ± 1,66	20,0 - 27,0	-0,388	0,698
			TS	24,08 ± 2,51	19,2 - 29,2		
	Tibial (ms)	R	TÖ	46,06 ± 3,02	40,2 - 52,7	-2,757	0,006*
			TS	47,91 ± 2,49	41,9 - 51,6		
		L	TÖ	46,36 ± 3,04	41,7 - 53,4	-1,655	0,098
			TS	47,33 ± 2,88	41,2 - 51,5		
Peroneal (ms)	R	TÖ (n= 8)	43,51 ± 3,68	35,4 - 47,1	-1,214	0,225	
		TS (n= 9)	42,43 ± 10,77	16,5 - 49,9			
	L	TÖ (n= 8)	43,89 ± 6,69	27,9 - 49,9	-0,946	0,344	
		TS (n= 9)	42,38 ± 11,15	14,9 - 52,6			
Çalışma Grubu	Median (ms)	R	TÖ	23,52 ± 1,52	20,4 - 26,9	-1,526	0,127
			TS	22,38 ± 2,4	17,3 - 26,4		
		L	TÖ	22,39 ± 1,89	19,1 - 26,7	-0,817	0,414
			TS	22,12 ± 1,86	19,0 - 26,1		
	Ulnar (ms)	R	TÖ	22,89 ± 1,75	19,6 - 25,3	-0,207	0,836
			TS	22,84 ± 2,24	17,1 - 26,1		
		L	TÖ	22,74 ± 1,68	19,1 - 25,4	-1,112	0,266
			TS	23,15 ± 1,54	19,6 - 25,2		
	Tibial (ms)	R	TÖ	42,7 ± 3,74	34,7 - 48,3	-0,103	0,918
			TS	42,83 ± 3,89	35,6 - 48,1		
		L	TÖ	42,95 ± 4,33	32,2 - 48,4	-1,086	0,277
			TS	42,21 ± 3,30	36,7 - 47,3		
Peroneal (ms)	R	TÖ (n= 7)	36,06 ± 5,57	27,5 - 44,1	-1,270	0,204	
		TS (n= 13)	41,82 ± 4,44	29,7 - 49,6			
	L	TÖ (n= 10)	41,28 ± 5,36	30,7 - 48,0	-0,980	0,327	
		TS (n= 11)	39,26 ± 6,67	24,2 - 46,8			

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,01.

Tablo 4.7 Grupların tedavi öncesi ve sonrası H refleksi latans değerleri

				Ort ± SS	Min - Maks	z	p
Kontrol Grubu	Soleus (ms)	R	TÖ	29,45 ± 2,28	26,4 - 33,4	-0,052	0,959
			TS	29,42 ± 2,33	26,3 - 34,1		
	L	TÖ	29,30 ± 2,43	26,7 - 33,9	-0,078	0,938	
		TS	29,45 ± 2,29	26,9 - 34,5			
Çalışma Grubu	Soleus (ms)	R	TÖ	28,81 ± 1,68	26,7 - 31,8	-0,261	0,764
			TS	28,86 ± 1,81	26,4 - 32,1		
	L	TÖ	29,04 ± 1,82	26,9 - 31,9	-1,426	0,154	
		TS	28,94 ± 1,87	26,7 - 31,8			

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, p < 0,05.

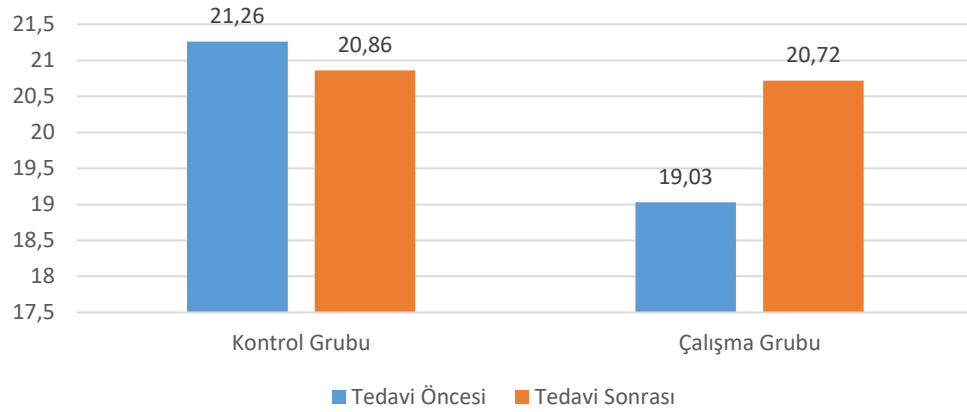
4.2.1.3 İrisin hormon düzeyi

Frenkel Koordinasyon Egzersizleri'ne ilave olarak aerobik egzersiz uygulanan çalışma grubunda İrisin hormon düzeyi tedavi öncesinde $19,03 \pm 1,80$ ng / ml iken tedavi sonrasında $20,72 \pm 3,82$ ng / ml'ye arttığı ve bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kaydedildi ($p < 0,05$). Kontrol grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası İrisin hormon düzeylerinin farklı olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$) (Tablo 4.8). İrisin düzeyi çalışma grubunda artış eğiliminde iken kontrol grubunda azalma eğilimi gösterdiği saptandı (Şekil 4.6).

Tablo 4.8 Grupların tedavi öncesi ve sonrası İrisin hormonu düzeyi

			Ort ± SS	Min - Maks	z	p
İrisin (ng/ml)	Kontrol Grubu	TÖ	21,26 ± 1,75	19,07-24,97	-1,241	0,215
		TS	20,86 ± 3,35	17,93-29,25		
	Çalışma Grubu	TÖ	19,03 ± 1,80	16,52-21,55	-2,043	0,041*
		TS	20,72 ± 3,82	16,33-28,47		

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,05.

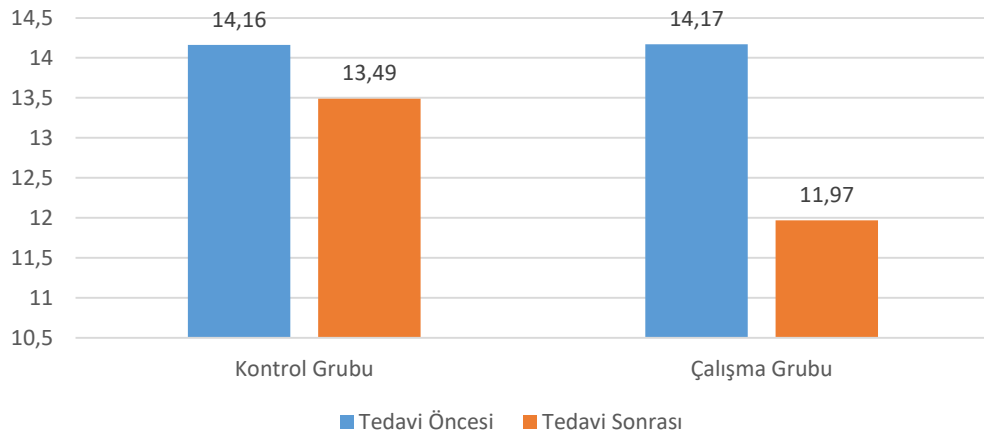


Şekil 4.6 Grupların İrisin hormon düzeyi verileri

4.2.2 Fonksiyonellik değerlendirmeleri

4.2.2.1 Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit

Çalışma grubunun tedavi öncesi MSFK'den elde edilen 9DPT, 25AYT, PASAT-3 ve Birleşik Toplam değerlerinin değişimi incelendiğinde, tedavi sonrasında Birleşik Toplam değerinin ($p < 0,01$) ve özellikle de 9DPT, 25AYT ve PASAT-3 değerlerinin istatistiksel açıdan yüksek düzeyde farklı olduğu bulundu ($p = 0,000$). Çalışma grubundaki olguların 25AYT'ni tedavi öncesinde $14,17 \pm 1,85$ sn'de tamamlarken, tedavi sonrasında $11,97 \pm 1,07$ sn'de tamamladıkları kaydedildi ($p = 0,000$). Kontrol grubunda da MSFK'nin tüm alt puanlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Kontrol grubundaki olguların 25AYT süresinin de $14,16 \pm 1,59$ sn'den $13,49 \pm 1,59$ sn'ye düştüğü gözlemlendi ($p \leq 0,005$) (Tablo 4.9, Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Grupların 25 Adım Yürüme Testi verileri

Tablo 4.9 Grupların tedavi öncesi ve sonrası Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit puanları

			Ort ± SS	Min - Maks	z	p	
Kontrol Grubu	9DPT (sn)	TÖ	25,17 ± 4,33	20,96 - 34,17	-2,870	0,004***	
		TS	23,93 ± 4,75	18,60 - 34,41			
	25AYT (sn)	TÖ	14,16 ± 1,59	11,62 - 17,00	-2,819	0,005***	
		TS	13,49 ± 1,59	10,93 - 15,7			
	PASAT-3 (D.S.)	TÖ	42,75 ± 8,64	25 - 56	-2,615	0,009**	
		TS	46,75 ± 8,58	26 - 56			
	Birleşik Toplam	TÖ	-0,01 ± 0,47	-0,723 - 1,028	-2,482	0,013*	
		TS	-0,23 ± 0,54	-0,686 - 1,470			
	Çalışma Grubu	9DPT (sn)	TÖ	24,73 ± 3,9	18,60 - 33,09	-3,516	0,000****
			TS	21,04 ± 2,97	16,77 - 28,60		
25AYT (sn)		TÖ	14,17 ± 1,85	11,82 - 18,90	-3,516	0,000****	
		TS	11,97 ± 1,07	10,45 - 14,22			
PASAT-3 (D.S.)		TÖ	43,13 ± 11,03	24 - 55	-3,532	0,000****	
		TS	50,06 ± 11,43	28 - 60			
Birleşik Toplam		TÖ	-0,01 ± 0,55	-0,96 - 1,09	-2,689	0,007**	
		TS	-0,23 ± 0,45	-1,09 - 0,85			

9DPT: 9 Delikli Peg Testi, 25AYT: 25 Adım Yürüme Testi, PASAT-3: Tempolu İşitsel Seri Ekleme Testi-3sn, DS: Doğru sayısı, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p ≤ 0,005, **** p < 0,001.

4.2.2.2 Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği

Çalışma grubunun da kontrol grubunun da tedavi öncesine göre tedavi sonrası ADDÖ-konuşma alt parametresi hariç (p > 0,05), ADDÖ toplam ve diğer tüm alt parametre puanlarının istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlendi (p ≤ 0,001) (Tablo 4.10). Kontrol grubunun ADDÖ - Duruş / Yürüyüş alt parametre puanının 3,06 ± 1,57'dan 2,34 ± 1,47'ye ve ADDÖ – Kinetik puanlarının ise 1,81 ± 1,48'den 1,34 ± 1,18'e düştüğü kaydedildi (p < 0,05). FKE'ye ilave olarak AE uygulanan çalışma grubunda ise ADDÖ - Duruş / Yürüyüş alt parametre puanının 2,69 ± 1,54'den 0,94 ± 0,93'e ve ADDÖ – Kinetik puanlarının ise 1,06 ± 0,79'dan 0,44 ± 0,36'ya düştüğü saptandı (p ≤ 0,001).

Tablo 4.10 Grupların tedavi öncesi ve sonrası Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği puanları

			Ort ± SS	Min - Maks	z	p
Kontrol Grubu	Duruş /	TÖ	3,06 ± 1,57	0 - 5	-3,125	0,002**
	Yürüyüş	TS	2,34 ± 1,47	0 - 4		
	Konuşma	TÖ	0,31 ± 0,49	0 - 1	0,000	1,000
		TS	0,31 ± 0,48	0 - 1		
	Kinetik	TÖ	1,81 ± 1,48	0 - 5,5	-3,066	0,020*
		TS	1,34 ± 1,18	0 - 4		
	Toplam	TÖ	5,19 ± 2,46	0 - 8,5	-3,322	0,001***
		TS	4,00 ± 2,14	0 - 7,5		
Çalışma Grubu	Duruş /	TÖ	2,69 ± 1,54	0 - 5	-3,373	0,001***
	Yürüyüş	TS	0,94 ± 0,93	5 - 8		
	Konuşma	TÖ	0,19 ± 0,40	0 - 1	0,000	1,000
		TS	0,19 ± 0,40	0 - 1		
	Kinetik	TÖ	1,06 ± 0,79	0 - 2,5	-3,270	0,001***
		TS	0,44 ± 0,36	0 - 1		
	Toplam	TÖ	3,94 ± 1,72	2 - 7,5	-3,527	0,000***
		TS	1,63 ± 1,13	0 - 4,5		

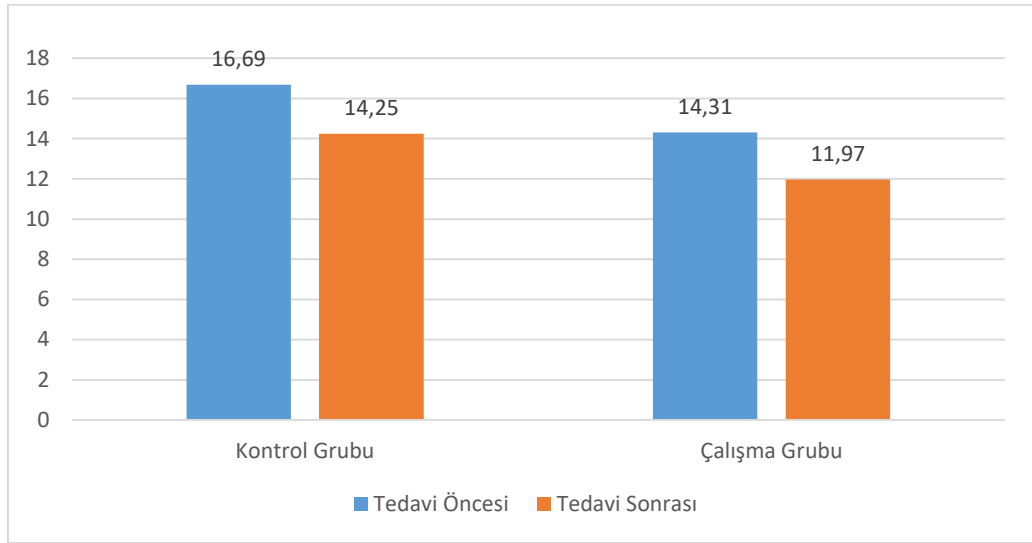
TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,05, ** p < 0,005, *** p ≤ 0,001.

4.2.2.3 Yorgunluk Etki Ölçeği

Kontrol grubunun YEÖ'nün alt parametrelerinden sadece bilişsel puanında iyileşme olsa da bilişsel dâhil tüm tedavi sonrası alt parametre puanlarının da toplam puanın da tedavi öncesinden farklı olmadığı gözlemlendi (p > 0,05). Çalışma grubunda ise YEÖ toplam puanının da alt parametre puanlarının da anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (p < 0,05). Özellikle çalışma grubundaki olguların yorgunluktan fiziksel etkilenim puanlarının 12,19 ± 9,11'den 7,56 ± 6,51'ye genel etkilenim puanlarının ise 41,00 ± 33,71'den 27,75 ± 27,72'ye düştüğü kaydedildi (p < 0,005) (Tablo 4.11).

4.2.2.4 Beck Depresyon Ölçeği

Grupların BDÖ puanları incelendiğinde, kontrol grubunun da ($p < 0,05$) çalışma grubunun da ($p < 0,001$) depresyon düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında azaldığı ve bu iyileşmenin istatistiksel açıdan önemli olduğu kaydedildi (Tablo 4.11). Özellikle çalışma grubunda tedavi öncesi BDÖ puanı $14,31 \pm 11,78$ iken, tedavi sonrası anlamlı derecede iyileşme göstererek $7,38 \pm 7,36$ olarak kaydedildi.



Şekil 4.8 Grupların Beck Depresyon Ölçeği puanları

4.2.2.5 Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği

Olguların tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki yaşam kalitesi düzeyleri Tablo 4.11'de verilmiştir. FKE'ye ilave olarak AE uygulanan çalışma grubunun tedavi sonrası yaşam kalitesi düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir iyileşme gözlenirken ($p < 0,05$), sadece FKE uygulanan kontrol grubunun yaşam kalitesi düzeylerinde gelişmeler olsa da farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Grupların tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Etki Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği ve Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği puanları

			Ort ± SS	Min - Maks	z	p	
YEÖ	Kontrol Grubu	Bilişsel	TÖ	15,50 ± 9,72	3 - 31	-0,727	0,467
			TS	14,12 ± 9,99	0 - 29		
		Fiziksel	TÖ	14,87 ± 9,75	1 - 33	-0,725	0,469
			TS	16,63 ± 11,25	0 - 37		
		Sosyal	TÖ	22,56 ± 17,57	3 - 58	-1,087	0,277
			TS	24,75 ± 20,88	1 - 63		
		Toplam	TÖ	53,31 ± 35,25	12 - 119	-0,337	0,736
			TS	54,88 ± 40,99	4 - 125		
	Çalışma Grubu	Bilişsel	TÖ	9,25 ± 8,30	0 - 27	-2,350	0,019*
			TS	6,69 ± 7,39	0 - 24		
		Fiziksel	TÖ	12,19 ± 9,11	0 - 31	-3,302	0,001***
			TS	7,56 ± 6,51	0 - 22		
		Sosyal	TÖ	19,56 ± 18,23	1 - 59	-2,551	0,011*
			TS	13,50 ± 15,72	0 - 54		
Toplam		TÖ	41,00 ± 33,71	1 - 117	-3,071	0,002**	
		TS	27,75 ± 27,72	0 - 100			
BDÖ	Kontrol Grubu	TÖ	16,69 ± 11,18	3 - 49	-2,141	0,032*	
		TS	14,25 ± 9,98	0 - 39			
	Çalışma Grubu	TÖ	14,31 ± 11,78	1 - 41	-3,443	0,001***	
		TS	7,38 ± 7,36	0 - 30			
LMSYKÖ	Kontrol Grubu	TÖ	10,44 ± 4,15	4 - 21	-1,171	0,242	
		TS	9,81 ± 4,59	4 - 19			
	Çalışma Grubu	TÖ	10,06 ± 5,62	3 - 22	-2,797	0,005**	
		TS	6,88 ± 4,49	1 - 15			

YEÖ: Yorgunluk Etki Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, LMSYKÖ: Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Wilcoxon Testi, * p < 0,05, **p ≤ 0,005, ***p ≤ 0,001.

4.3 Gruplar Arası Farklılıkların İncelenmesi

Olguların değerlendirme sonuçları nörofizyolojik değerlendirmeler (kardiyopulmoner, EMG, İrisin hormon düzeyleri) ve fonksiyonel değerlendirmeler (fonksiyonel durum, ataksi durumu, yorgunluk düzeyi, depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi) olacak şekilde 2 ana başlıkta toplanmıştır. Her bir veri açısında hem tedavi öncesinde ve hem de sonrasında gruplar arasında fark olup olmağı incelendi.

4.3.1 Nörofizyolojik değerlendirmeler

4.3.1.1 Kardiyopulmoner

Tedavi öncesinde tüm kardiyopulmoner veriler açısından grupların benzer olduğu ($p > 0,05$), ancak tedavi sonrasında MBÖ hariç diğer tüm verilerin gruplar arasında farklı olduğu saptandı ($p \leq 0,005$). Bu farklar, çalışma grubunun aerobik kapasitelerinin $20,38 \pm 3,23$ mL/kg/dk'dan $22,84 \pm 3,06$ mL/kg/dk'ya, dakikadaki ventilasyonunun $48,33 \pm 10,06$ L/dk'dan $54,68 \pm 7,92$ L/dk'ya ve kalp atış hızının ise $148,44 \pm 26,80$ atım/dk'dan $149,75 \pm 30,05$ atım/dk'ya artmış olmasından kaynaklanmaktaydı ($p \leq 0,005$) (Tablo 4.12).

4.3.1.2 Yüzeysel elektromiyografi

Motor sinir iletim hızı

Sağ Ulnar motor sinir ileti hızı tedavi öncesi gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterirken ($p \leq 0,01$), tedavi sonrası bu farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Sol Ulnar motor sinir ileti hızı değerlerinde tedavi öncesi gruplar arasında farklılık yokken ($p > 0,05$), tedavi sonrası farkın anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Hem sağ hem de sol ve hem Tibial hem de Peroneal motor sinir ileti hızlarında gruplar arasında tedavi öncesi fark tespit edilmezken ($p > 0,05$), tedavi sonrasında çalışma grubunun Tibial ve Peroneal motor sinir ileti hızlarının kontrol grubunkine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.12 Kardiyopulmoner verilerin gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p
		Ort ± SS	Min – Maks	Ort ± SS	Min – Maks		
MBÖ	TÖ	6,25 ± 0,86	5 – 7	5,81 ± 0,91	4 – 7	-1,361	0,173
	TS	6,31 ± 0,95	4 – 8	6,38 ± 0,96	5 – 8	-0,241	0,810
VO₂maks (mL/kg/dk)	TÖ	18,54 ± 5,06	9,9 – 28,8	20,38 ± 3,23	15 – 24,5	-1,263	0,207
	TS	18,02 ± 4,78	8,0 – 26,5	22,84 ± 3,06	13,8 – 26,3	-2,979	0,003*
VE_{zirve} (L/dk)	TÖ	50,2 ± 21,66	24 – 101,70	48,33 ± 10,06	32 – 66,1	-0,377	0,706
	TS	43,06 ± 15,75	19,9 – 75,4	54,68 ± 7,92	44,2 – 68,9	-2,808	0,005*
KH_{zirve} (atım/dk)	TÖ	130,38 ± 39,27	125 – 183	148,44 ± 26,80	83 – 181	-1,320	0,187
	TS	122,5 ± 33,11	79 – 175	149,75 ± 30,05	87 – 183	-2,884	0,004*

MBÖ: Modifiye Borg Ölçeği, VO₂: Aerobik kapasite, VE: Dakika ventilasyonu, KH: Kalp atış hızı, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann – Whitney U Testi, * p ≤ 0,005.

Tablo 4.13 Motor sinir ileti hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

			Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p
			Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks		
Median (m/sn)	R	TÖ	55,57 ± 3,69	50 – 63,3	58,98 ± 6,07	51 – 71,9	-1,734	0,083
		TS	57,09 ± 3,68	51,3 – 63,3	58,13 ± 6,07	50,2 – 69,4	-0,226	0,821
	L	TÖ	57,33 ± 4,84	51,1 – 69,2	59,38 ± 3,69	51,5 – 65	-1,602	0,109
		TS	57,15 ± 4,09	51,7 – 67,8	58,51 ± 6,15	51,1 – 73,4	-0,377	0,706
Ulnar (m/sn)	R	TÖ	60,03 ± 3,99	51,1 – 65,7	63,7 ± 3,05	57,7 – 71,7	-2,564	0,010**
		TS	60,45 ± 5,32	51 – 68,2	61,43 ± 3,96	53,2 – 69,4	-0,283	0,777
	L	TÖ	62,47 ± 4,57	54,7 – 70,3	62,01 ± 4,04	52,3 – 67,4	-0,075	0,940
		TS	59,2 ± 4,48	52,2 – 68,8	61,60 ± 9,72	55,4 – 69,1	-2,017	0,044*
Tibial (m/sn)	R	TÖ	50,91 ± 5,59	43,4 – 65,5	52,51 ± 5,27	45,9 – 68,5	-1,206	0,228
		TS	47,58 ± 2,89	42,6 – 52	54,08 ± 7,57	42,2 – 69,2	-2,865	0,004***
	L	TÖ	50,88 ± 3,19	45,1 – 56,3	54,25 ± 7,68	44,9 – 75,4	-1,282	0,200
		TS	47,61 ± 2,93	41,8 – 52,2	53,03 ± 4,98	47,2 – 65,2	-3,243	0,001***
Peroneal (m/sn)	R	TÖ	48,01 ± 3,87	39,7 – 54,6	53,39 ± 9,05	44,7 – 81,9	-2,149	0,032*
		TS	48,07 ± 3,49	41,5 - 54,2	52,64 ± 4,47	45 - 61	-2,773	0,006**
	L	TÖ	48,28 ± 3,30	43,9 - 55,1	50,44 ± 4,22	42,5 - 56,5	-1,640	0,101
		TS	49,71 ± 2,63	42,2 - 53,3	53,87 ± 7,72	42,7 - 77	-2,414	0,016*

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, * p < 0,05, ** p ≤ 0,01, *** p ≤ 0,005.

Duyu siniri iletim hızı

Tedavi öncesi grupların incelenen tüm duyu siniri ileti hızı değerleri birbirine benzer iken, tedavi sonrasında sadece sağ Ulnar sinir duyu ileti hızı değerlerinin gruplar arasında farklı olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.14). Bu fark FKE ilave olarak AE uygulanan grupta sağ Ulnar sinir duyu ileti hızı değerlerinin $57,69 \pm 5,47$ m /sn'den $65,05 \pm 8,45$ m/sn'ye artarken kontrol grubunda $61,55 \pm 6,10$ m /sn'den $59,69 \pm 4,68$ m /sn'ye düşmesinden kaynaklanmaktadır.

F yanıtı

İncelenen tüm F yanıtı değerleri açısından çalışma grubunun tüm değerlerinin kontrol grubunun değerlerinden hem tedavi öncesinde hem tedavi sonrasında düşük olduğu kaydedildi. Tedavi sonrası çalışma grubunun özellikle sağ Median ve Ulnar sinirlerin, sağ ve sol Tibial sinirlerin F yanıtı değerlerinin kontrol grubunun değerlerinden önemli derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$). Ancak sol Median ve sol Peroneal sinirlerin F yanıtı değerlerinin ne tedavi öncesinde ne de tedavi sonrasında gruplar arasında farklı olmadığı bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.15).

H refleksi latansı

Soleus kası H refleksi latans değerlerini incelediğimizde, ne sağ taraf ne de sol tarafta tedavi öncesinde de tedavi sonrasında da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$) (Tablo 4.16).

4.3.1.3 İrisin hormon düzeyi

Tedavi öncesi gruplar arası İrisin hormon düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenirken ($p < 0,05$), tedavi sonrasında İrisin hormon düzeyinin kontrol grubunda düşerken çalışma grubunda artmasından dolayı gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.14 Duyu siniri ileti hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

			Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p
			Ort ± SS	Min - Maks	Ort ± SS	Min - Maks		
Median (m/sn)	R	TÖ	60,58 ± 7,90	41,9 - 71	62,15 ± 5,14	50,0 - 68,6	-0,415	0,678
		TS	59,01 ± 7,09	43,5 - 72,2	60,33 ± 6,15	51,1 - 70,9	-0,038	0,970
	L	TÖ	60,73 ± 7,48	45,5 - 68,1	63,24 ± 3,88	55,4 - 70,0	-0,340	0,734
		TS	61,74 ± 7,66	45,3 - 72,4	62,21 ± 5,38	52,6 - 69,5	-0,057	0,955
Ulnar (m/sn)	R	TÖ	61,55 ± 6,10	52,5 - 73,8	57,69 ± 5,47	44,0 - 66,7	-1,716	0,086
		TS	59,69 ± 4,68	50,0 - 68,6	65,05 ± 8,45	52,4 - 86,8	-2,243	0,025*
	L	TÖ	61,33 ± 5,54	50,0 - 71,8	62,21 ± 5,14	54,8 - 71,0	-0,415	0,678
		TS	60,63 ± 3,33	57,0 - 68,4	64,52 ± 8,07	50,0 - 79,9	-1,697	0,090

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, * p < 0,05.

Tablo 4.15 F yanıtı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p	
		Ort ± SS	Min - Maks	Ort ± SS	Min - Maks			
Median (ms)	R	TÖ	24,1 ± 1,93	21,1 - 26,8	23,52 ± 1,52	20,4 - 26,9	-1,131	0,258
		TS	24,51 ± 2,14	20,7 - 28	22,38 ± 2,4	17,3 - 26,4	-2,452	0,014*
	L	TÖ	23,69 ± 2,36	20,0 - 27,4	22,39 ± 1,89	19,1 - 26,7	-1,697	0,090
		TS	23,48 ± 1,76	20,3 - 26,3	22,12 ± 1,86	19,0 - 26,1	-1,905	0,057
Ulnar (ms)	R	TÖ	24,77 ± 2,37	21,3 - 29	22,89 ± 1,75	19,6 - 25,3	-2,188	0,029*
		TS	24,86 ± 2,18	21,3 - 28,6	22,84 ± 2,24	17,1 - 26,1	-2,301	0,021*
	L	TÖ	24,07 ± 1,66	20,0 - 27,0	22,74 ± 1,68	19,1 - 25,4	-2,149	0,032*
		TS	24,08 ± 2,51	19,2 - 29,2	23,15 ± 1,54	19,6 - 25,2	-0,867	0,386
Tibial (ms)	R	TÖ	46,06 ± 3,02	40,2 - 52,7	42,7 ± 3,74	34,7 - 48,3	-2,507	0,012*
		TS	47,91 ± 2,49	41,9 - 51,6	42,83 ± 3,89	35,6 - 48,1	-3,637	0,000**
	L	TÖ	46,36 ± 3,04	41,7 - 53,4	42,95 ± 4,33	32,2 - 48,4	-2,299	0,021*
		TS	47,33 ± 2,88	41,2 - 51,5	42,21 ± 3,30	36,7 - 47,3	-3,564	0,000**
Peroneal (ms)	R	TÖ	43,51 ± 3,68	35,4 - 47,1	36,06 ± 5,57	27,5 - 44,1	-2,546	0,011*
		TS	42,43 ± 10,77	16,5 - 49,9	41,82 ± 4,44	29,7 - 49,6	-1,667	0,096
	L	TÖ	43,89 ± 6,69	27,9 - 49,9	41,28 ± 5,36	30,7 - 48,0	-1,633	0,102
		TS	42,38 ± 11,15	14,9 - 52,6	39,26 ± 6,67	24,2 - 46,8	-1,551	0,121

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, * p < 0,05, **p ≤ 0,001.

Tablo 4.16 H refleksi latans değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

			Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p
			Ort ± SS	Min - Maks	Ort ± SS	Min - Maks		
Soleus (ms)	R	TÖ	29,45 ± 2,28	26,4 - 33,4	28,81 ± 1,68	26,7 - 31,8	-0,698	0,485
		TS	29,42 ± 2,33	26,3 - 34,1	28,86 ± 1,81	26,4 - 32,1	-0,622	0,534
	L	TÖ	29,30 ± 2,43	26,7 - 33,9	29,04 ± 1,82	26,9 - 31,9	-0,190	0,985
		TS	29,45 ± 2,29	26,9 - 34,5	28,94 ± 1,87	26,7 - 31,8	-0,528	0,597

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, p < 0,05.

Tablo 4.17 İrisin hormon düzeyi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p
		Ort ± SS	Min - maks	Ort ± SS	Min - maks		
İrisin (ng/ml)	TÖ	21,26 ± 1,75	19,07 - 24,97	19,03 ± 1,80	16,52 - 21,55	-2,563	0,010*
	TS	20,86 ± 3,35	17,93 - 29,25	20,72 ± 3,82	16,33 - 28,47	-0,226	0,821

R: Sağ, L: Sol, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, * p < 0,01.

4.3.2 Fonksiyonellik değerlendirmeleri

4.3.2.1 Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit

İnce el becerisini değerlendirmek için kullanılan 9DPT süreleri incelendiğinde, ne tedavi öncesi ne de sonrası gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). 25AYT'de kaydedilen süre tedavi öncesinde kontrol grubunda $14,16 \pm 1,59$ sn ($p > 0,05$) ve çalışma grubunda $14,17 \pm 1,85$ sn olarak saptandı. Ancak tedavi sonrasında bu değerler sırasıyla $13,49 \pm 1,59$ sn ve $11,97 \pm 1,07$ sn olarak kaydedildi ($p < 0,005$). MSFK'nin 25AYT ve PASAT-3 alt puanları ve Birşelik Toplam puanları tedavi öncesinde gruplar arasında farklı değilken tedavi sonrasında çalışma grubunda gözlenen iyileşmelerden dolayı gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 4.18).

4.3.2.2 Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği

ADDÖ'nün konuşma alt boyut puanları gruplar arası karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde de tedavi sonrasında da anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p > 0,05$). Diğer alt boyutlardan; duruş / yürüyüş ve kinetik alt boyut ve Toplam puanlarının gruplar arası analizinde tedavi öncesi istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmezken ($p > 0,05$), tedavi sonrasında bu puanların hepsinde anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 4.19). FKE'ye ilave olarak AE uygulanan grupta elde edilen olumlu ilerleme ile bağlantılı olarak tedavi sonrası toplam ADDÖ puanındaki farkın gruplar arasında anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,005$).

Tablo 4.18 Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit puanlarının gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p	
		Ort ± SS	Min - Maks	Ort ± SS	Min - Maks			
MSFK	9DPT (sn)	TÖ	25,17 ± 4,33	20,96 - 34,17	24,73 ± 3,9	18,60 - 33,09	-0,151	0,880
		TS	23,93 ± 4,75	18,60 - 34,41	21,04 ± 2,97	16,77 - 28,60	-1,884	0,060
	25AYT (sn)	TÖ	14,16 ± 1,59	11,62 - 17,00	14,17 ± 1,85	11,82 - 18,90	-0,415	0,678
		TS	13,49 ± 1,59	10,93 - 15,7	11,97 ± 1,07	10,45 - 14,22	-2,808	0,005**
	PASAT-3 (DS)	TÖ	42,75 ± 8,64	25 - 56	43,13 ± 11,03	24 - 55	-0,302	0,763
		TS	46,75 ± 8,58	26 - 56	50,06 ± 11,43	28 - 60	-1,983	0,047*
	Birleşik Toplam	TÖ	-0,01 ± 0,47	-0,723 - 1,028	-0,01 ± 0,55	-0,96 - 1,09	-0,113	0,910
		TS	-0,23 ± 0,54	-0,686 - 1,470	-0,23 ± 0,45	-1,09 - 0,85	-2,487	0,013*

MSFK: Multiple Skleroz Fonksiyonel Kompozit, 9DPT:9 Delikli Peg Testi, 25AYT:25 Adım Yürüme Testi, PASAT-3: Tempolu İşitsel Seri Ekleme Testi-3sn, DS: Doğru sayısı, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, * p < 0,05, **p ≤ 0,005.

Tablo 4.19 Ataksi Değerlendirme ve Derecelendirme Ölçeği puanlarının gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p
		Ort ± SS	Min - Maks	Ort ± SS	Min - Maks		
Duruş /	TÖ	3,06 ± 1,57	0 - 5	2,69 ± 1,54	0 - 5	-0,833	0,405
Yürüyüş	TS	2,34 ± 1,47	0 - 4	0,94 ± 0,93	5 - 8	-2,688	0,007*
Konuşma	TÖ	0,31 ± 0,49	0 - 1	0,19 ± 0,40	0 - 1	-0,804	0,422
	TS	0,31 ± 0,48	0 - 1	0,19 ± 0,40	0 - 1	-0,804	0,422
Kinetik	TÖ	1,81 ± 1,48	0 - 5,5	1,06 ± 0,79	0 - 2,5	-1,365	0,172
	TS	1,34 ± 1,18	0 - 4	0,44 ± 0,36	0 - 1	-2,502	0,012*
Toplam	TÖ	5,19 ± 2,46	0 - 8,5	3,94 ± 1,72	2 - 7,5	-1,686	0,092
	TS	4,00 ± 2,14	0 - 7,5	1,63 ± 1,13	0 - 4,5	-3,160	0,002**

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, * p < 0,05, **p < 0,005.

Tablo 4.20 Yorgunluk, emosyonel durum ve yaşam kalitesi düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		z	p	
		Ort ± SS	Min - Maks	Ort ± SS	Min - Maks			
YEÖ	Bilişsel	TÖ	15,50 ± 9,72	3 - 31	9,25 ± 8,30	0 - 27	-1,927	0,054
		TS	14,12 ± 9,99	0 - 29	6,69 ± 7,39	0 - 24	-2,267	0,023*
	Fiziksel	TÖ	14,87 ± 9,75	1 - 33	12,19 ± 9,11	0 - 31	-0,887	0,375
		TS	16,63 ± 11,25	0 - 37	7,56 ± 6,51	0 - 22	-2,325	0,020*
	Sosyal	TÖ	22,56 ± 17,57	3 - 58	19,56 ± 18,23	1 - 59	-0,604	0,546
		TS	24,75 ± 20,88	1 - 63	13,50 ± 15,72	0 - 54	-1,832	0,067
	Toplam	TÖ	53,31 ± 35,25	12 - 119	41 ± 33,71	1 - 117	-1,112	0,266
		TS	54,88 ± 40,99	4 - 125	27,75 ± 27,72	0 - 100	-1,180	0,048*
BDÖ	TÖ	16,69 ± 11,18	3 - 49	14,31 ± 11,78	1 - 41	-1,059	0,290	
	TS	14,25 ± 9,98	0 - 39	7,38 ± 7,36	0 - 30	-2,340	0,019*	
LMSYKÖ	TÖ	10,44 ± 4,15	4 - 21	10,06 ± 5,62	3 - 22	-0,227	0,820	
	TS	9,81 ± 4,59	4 - 19	6,88 ± 4,49	1 - 15	-1,833	0,067	

YEÖ: Yorgunluk Etki Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, LMSYKÖ: Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, z: Mann - Whitney U Testi, * p < 0,05.

4.3.2.3 Yorgunluk Etki Ölçeği

Çalışmaya katılan olguların yorgunluklarının etki düzeyleri YEÖ ile değerlendirilerek gruplar arası puanların karşılaştırılmasında tedavi öncesinde hem bilişsel, hem fiziksel ve hem sosyal alt boyutlarında ve hem de toplam YEÖ puanı açısından grupların benzer oldukları gözlemlendi ($p > 0,05$). Tedavi sonrasında ise YEÖ'nün bilişsel ve fiziksel alt boyutları ile YEÖ'nin toplam puanları açısından çalışma grubu puanlarının düşük olması nedeniyle oluşan farkın önemli olduğu kaydedildi ($p < 0,05$) (Tablo 4.20).

4.3.2.4 Beck Depresyon Ölçeği

BDE puanlarının tedavi öncesinde gruplar arasında benzer olduğu ($p > 0,05$), tedavi sonrasında ise FKE'ye ilave olarak AE uygulanan grubun puanının düşmesine bağlı olarak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.20).

4.3.2.5 Leeds Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği

Grupların LMSYKÖ puanları, hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 4.20).

5. TARTIŞMA

MS tanılı bireylerde Frenkel Koordinasyon Egzersizlerinin yanı sıra uygulanan aerobik egzersizin (FKE-AE) nörofizyolojik değerler ve fonksiyonellik üzerine etkisini araştırdığımız bu çalışmada, FKE grubuna GEDÖ puanları $1,97 \pm 0,89$ ve yaş ortalamaları $32,5 \pm 8,75$ yıl olan ve FKE-AE grubuna ise GEDÖ puanları $1,69 \pm 0,85$ ve yaş ortalaması $28,31 \pm 5,89$ yıl olan 16'şar RRMS tanılı birey dâhil edildi. FKE yaklaşımıyla tedavi ettiğimiz kontrol grubunda VE_{zirve} ve KH_{zirve} değerinde, sol Ulnar, sağ ve sol Tibial sinirlerin motor sinir iletim hızlarında ve sağ Tibial sinirin F yanıtında, fonksiyonel durumunda, duruş/yürüyüş ataksisi, ekstremitte kinetik ve toplam ataksi puanında, emosyonel durum düzeyinde tedavi sonrasında anlamlı iyileşmeler bulundu. Çalışma grubunda VO_{2maks} değerinde, MBÖ değerinde, VE_{zirve} değerinde, sağ ulnar sinir duyu siniri iletim hızında, İrisin hormonu düzeylerinde, fonksiyonel durumunda, duruş/yürüyüş ataksisi, ekstremitte kinetik ve toplam ataksi puanında, yorgunluk ve emosyonel durum düzeylerinde ve yaşam kalitelerinde tedavi sonrası olumlu ve anlamlı gelişmeler gözlemlendi. Gruplar arasındaki fark araştırıldığında 18 seanslık planlanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programı sonrasında incelediğimiz kardiopulmoner verilerden olan VO_{2maks} , VE_{zirve} ve KH_{zirve} değerlerinde, sol Ulnar, sağ ve sol Tibial ve Peroneal sinir motor sinir ileti hızlarında, sağ Ulnar sinir duyu sinir ileti hızında ve sağ Median, sağ ve sol Ulnar ve Tibial ve sağ Peroneal sinire ait F cevaplarının yanı sıra, fonksiyonellik kapsamında incelediğimiz MSFK'daki 25AYT süresinde, PASAT-3 doğru sayısında ve MSFK birleşik toplam puanında, ADDÖ duruş/yürüyüş ataksisi ve ekstremitte kinetik ataksisi alt parametreleri ile ADDÖ toplam puanında, yorgunluk durumlarında (bilişsel, fiziksel ve toplam) ve emosyonel düzeylerinde FKE'ye ilave uygulanan AE grubu lehine anlamlı gelişmeler elde edildi.

MS'de hastalığının durdurulmasında medikal tedavilerin faydası kanıtlanmış olsa da yüksek orandaki engellilik oranlarıyla fonksiyonel kayıpların sıklıkla görülmesi nedeniyle fizyoterapi ve rehabilitasyon planlanması önemli bir faktör olmaya devam etmektedir. MS'li bireyler için fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarında, AE'lerin veya fiziksel aktivitenin semptomları artıracığına dair eski inançların yerini son on yılda motor

kontrolü optimize etmeyi amaçlayan yüksek hacim, doz ve yoğunluklu aktiviteyi içeren müdahalelere doğru yön değiştirmiştir (Döring vd 2012, Lahelle vd 2019). MS'in başlangıcından itibaren kişiye özel detaylı bir egzersiz takibi önerilmektedir ve MS'li bireyler için önerilen egzersiz uygulamaları genelde farklılık göstermektedir (Rasova vd 2010). Fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarında yeniden motor öğrenme programı gibi göreve özgü müdahaleler (Carr ve Shepherd 2010), AE'ler gibi endurans odaklı yaklaşımlar (Barclay vd 2019) ve kuvvet dayanıklılığı eğitimi ve egzersizleri (Rooney vd 2019) gibi fiziksel eğitim içeren yaklaşımlar da yaygın olarak yer almaktadır. Bu kapsamda düzenlenecek olan rehabilitasyon programları içerisinde MSS'nin yeniden organizasyonunu sağlayacak ve endurans durumunu geliştirmeye odaklı uygulamalara yer verilmesi önerilmektedir. Literatürden edindiğimiz bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda planladığımız fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarında Frenkel Koordinasyon Egzersizleri'ne ve aerobik egzersiz uygulamalarına yer verilmiştir.

MS'li bireylerin kardiyopulmoner uygunluklarının ve nörofizyolojik, fonksiyonel ve emosyonel durumlarının yanı sıra bilişsel fonksiyonları ve yaşam kaliteleri de birçok faktörden etkilenebilmektedirler. Bu faktörlerden bazıları; yaş, cinsiyet, BKİ, ailevi / genetik faktörler, aktif veya pasif sigara içiciliği, alkol kullanımı, viral enfeksiyonlar, çalışma durumları, eğitim durumları ve GEDÖ puanları gibi değişkenlerdir (Jakimovski vd 2019, Olsson vd 2017, Pakdel vd 2019). Bu nedenlerle yapılan çalışmalarda homojenliği sağlamak için bu faktörlerin benzer olması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu yüzden çalışmamızın planlama aşamasında dâhil edilme kriterleri belirlenirken, solunum ve fiziksel fonksiyonlarını, nörofizyolojik durumlarını ve bilişsel kapasitelerini etkileyebilecek en temel ölçüt olan GEDÖ değerleri arasındaki fark gözetilerek tabakalı randomizasyon uygulandı (Ciotti vd 2020). Ayrıca grupların yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu ve MS durasyonu gibi demografik özellikler açısından da benzer olması, blok randomizasyon yöntemi ile oluşturduğumuz homojen gruplardan elde ettiğimiz sonuçlarımızın güvenilir olmasını sağlamıştır.

MS tanılı bireyler kardiyovasküler ve yorgunluk problemleri bakımından hem sağlıklı hem de diğer hasta gruplarına göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle, AE programları genellikle 2 ile 3 gün / hafta arasında değişmekle birlikte sıklıkla haftada 3 gün uygulanmaktadır. AE seans süreleri ise 20 ila 30 dk arasında değişmektedir. Ergometre kullanımının önerildiği AE eğitiminde yoğunluk orta düzeyde olmalıdır. 20 puanlık algılanan yorgunluğun derecelendirilmesinde 11 ile 13 arasında veya VO_{2maks} veya en yüksek kalp atış hızının % 40 ile % 60 arasında olmalıdır (Canning ve Hicks 2020, Dalgas vd 2009). MS tanılı bireyler için standart bir AE protokolü oluşturulamamış olsa da çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak haftada 3 gün ve VO_{2maks} değerinin % 50 ile % 60 değer aralığında egzersiz programı oluşturuldu.

Yapılan bir meta analiz çalışmasında, MS'de egzersiz eğitimi süresinin toplam etki büyüklüğünü değiştirdiği belirtilmiştir. 3 aydan uzun ve kısa müdahaleler araştırılmış, her iki müdahale süresinin de yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeleri sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra 3 aydan daha kısa süreli egzersiz müdahalelerin MS'li bireylerde daha faydalı etkiler ortaya çıkardığı belirtilmiştir (Motl ve Gosney 2008). Mostert ve arkadaşları, 4 haftalık egzersiz eğitim programının MS'li bireylerde aerobik kapasite, yorgunluk ve aktivite düzeyine etkilerini araştırmışlardır. 4 hafta gibi kısa bir süre AE uygulaması ile MS'li bireylerin kardiyopulmoner kapasitelerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Kısa süreli egzersiz eğitimlerin yeni ve ilgi çekiciliğini muhafaza etmesi, daha uzun süreli egzersiz eğitimlerinin ise zamanla sıkıcı olabilmesi bu durumun olası sebebi olarak yorumlanmıştır (Mostert ve Kesselring 2002). Literatürdeki veriler ile uyumlu olarak çalışmamızda 6 haftalık FKE ve FKE'ye ilave olarak uygulanan AE programlarının MS'li bireyler üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

MS'li bireylerin ortak semptomlarından olan denge ve koordinasyon problemleri, hareket yeteneklerinde kayba neden olmaktadır (Kielnar vd 2009). Heinrich Frenkel tarafından tasarlanan FKE ilk zamanlarda tabetik ataksili bireyleri tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. Koordinasyonu ve dengeyi tekrardan eğitmek amacıyla tercih edilen FKE, MS hastalarında alt ve üst ekstremitelerde koordinasyonunu geliştirmek için kullanılır (Ko vd 2018). FKE, yeni bir motor patern oluşturmak veya fiziksel işlevleri ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmek için kalan dokunma, işitme ve görme gibi duyu sistemlerinden faydalanarak telafi edici geribildirimleri kullanır (Lu vd 2020). Bu nedenler ile FKE, denge ve koordinasyon durumlarını geliştirmek amacıyla rehabilitasyon programlarında kullanılabilir. Literatürde FKE programı ile ilgili fikir birliği yoktur. MS'te uygulanan FKE genellikle kişinin fonksiyonel seviyesine göre planlanmaktadır. Ayrıca fonksiyonel yeteneğin sürdürülmesi için pratik ve düşük maliyetli bir seçenek olarak sunulmaktadır. (Armutlu vd 2001). FKE'nin ambulatuvar bölümü, programın en zor aşaması olarak gösterilmektedir. Koordinasyon ihtiyacı oldukça yüksek egzersiz olan bu egzersizlerde ilerleyen basamaklarda genellikle hastaların yürüme esnasında ayaklarını bir çizgiye ya da işaretli ayak figürlerine yerleştirmeleri istenir. Bu egzersiz çok fazla konsantrasyon, koordinasyon ve dayanıklılık da gerektirmektedir. Özellikle MS'li bireylerde azalmış kardiyovasküler endurans bireyler için bir tehdit oluşturabilir. Bunun sebebi, ataksik yürüyüşün, normal bireylere kıyasla yüksek enerji ihtiyacı ile ilişkili olmasıdır. FKE, fizyoterapistler arasında yürüyüşü düzeltme ve koordinasyon için uygulanan popüler bir egzersiz protokolüdür (Isa vd 2014). Bir vaka raporu, FKE'nin edinilmiş immün yetmezlik sendromlu bir hastanın dengesini de artırdığını ortaya koymuştur (Afrasiabifar vd 2018). Literatürdeki uygulama süreleri göz önüne alındığında, çalışmamızda da FKE'yi içeren

rehabilitasyon programı haftada 3 gün olacak şekilde 6 hafta boyunca uygulandı (Afrasiabifar vd 2018, Ko vd 2018).

AE eğitimi sonucu elde edilen karakteristik fizyolojik yanıt, artmış ve gelişmiş kardiyorespiratuar uygunluktur. Genellikle, kardiyopulmoner uygunluk, egzersiz esnasında vücudun oksijeni kullanma ve taşıma kapasitesini yansıtır ve VO_{2maks} tüketimi ile değerlendirilir (Lin vd 2015). Briken ve arkadaşları, 42 MS'li bireyle yaptığı çalışmada olguları randomize olarak 4 gruba ayırmışlardır. 8 haftalık çalışmada tedavi gruplarına kürek çekme, kol ve bisiklet ergometrisinde egzersizler yaptırılırken kontrol grubuna herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Katılımcıların aerobik kapasiteleri, bisiklet ergometresi ile 25 W'dan başlanarak ve direnci dk'da 12,5 W artırılarak değerlendirilmiştir. Her üç egzersiz grubunun aerobik kapasitelerinde önemli gelişmeler sağlanmış. Fakat sadece bisiklet ergometre grubundaki aerobik kapasite gelişiminin kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Depresyon, yorgunluk ve dikkat ölçümlerindeki en güçlü değişimler de bisiklet ergometre grubunda gözlenmiştir (Briken vd 2014). Literatürde bu çalışmaya ek olarak, Mokhtarzade ve arkadaşları, 40 RRMS'li kadın olguda 8 hafta süresince bisiklet ergometresi egzersizi ile AE eğitiminin etkilerini incelemişlerdir. Katılımcıları 2 gruba ayrılarak tedavi grubuna AE kontrol grubuna ise herhangi bir müdahale uygulamamışlardır. AE programı ilk hafta maksimum direncin % 60 W yükü ile başlamışlar ve her iki haftada bir % 5 W artırmışlardır (son hafta: % 75 W_{maks}). Pedal hızı çalışma boyunca 50 devir / dk olarak sabitlemişlerdir. Egzersiz grubunda aerobik kapasitesini çalışma öncesi $17,77 \pm 1,57$ ml / kg / dk iken tedavi sonrası artarak $19,98 \pm 1,35$ ml / kg / dk bulmuşlardır. Aerobik kapasitedeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, kontrol grubundaki olgularda ise VO_{2maks} 'ta saptadıkları yaklaşık % 17 gibi önemli artışın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (Mokhtarzade vd 2017). Bizim çalışmamızda benze şekilde FKE grubunda ortalama VO_{2maks} değerlerinde herhangi bir artış gözlenmezken ($p > 0,05$), FKE-AE grubunun VO_{2maks} değerlerinin $20,38 \pm 3,23$ mL / kg / dk'dan $22,84 \pm 3,06$ mL / kg / dk'ya olan artışının anlamlı olduğu kaydedildi ($p < 0,005$). Bunun yanı sıra tedavi öncesi gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmezken tedavi sonrasında grupların VO_{2maks} değerleri arasındaki farkın çalışma grubu lehine anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.005$). MS'e özgü ve kanıta dayalı fiziksel aktivite kılavuzları olmamasına rağmen MS'li bireyler düzenli fiziksel aktiviteye teşvik edilmelidir. Çünkü MS'li bireylerinin çoğu fiziksel olarak inaktiftir ve ortalama aktivite düzeyleri genel popülasyona göre daha düşüktür (Gobbi ve Carraro 2016). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama MBÖ değerlerinin gruplar arasında farklı olmamasına rağmen aerobik kapasitedeki artış, AE programının FKE'ye ilave olarak meydana gelen fizyolojik etkisi olarak sunulabilir. Ayrıca FKE grubunda aerobik kapasitede % 2,80 oranında düşüş olsa da bu fark anlamlı değildi. Bu düşüşün nedeni

olarak AE temelli olmayan FKE'nin aerobik kapasiteyi artırmada tek başına yeterli bir uygulama olmadığını göstermektedir. Çalışmamızın verileri ışığında 6 haftalık FKE uygulamasının aerobik kapasiteyi koruduğu saptandı. FKE'nin denge ve koordinasyonu geliştiren bir yöntem olması nedeniyle ve bu durumu destekleyen MSFK ve ADDÖ değerlerindeki elde edilen anlamlı iyileşmelere bağlı olarak fiziksel aktivite seviyelerini artırdığı sonucuna varıldı. Bu nedenlere bağlı olarak da aerobik kapasitenin korunmuş olabileceği düşünüldü. Fakat FKE'nin aerobik kapasite üzerine uzun dönem etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuçlarımız, FKE'ye ek olarak uygulanan AE programımızın, RRMS'li bireylerde aerobik kapasiteyi artıran uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Şiddetli engelliliği olan MS tanılı bireylerin katılım sağlayabileceği uygun egzersiz stratejileri ile aerobik kapasiteyi artırmayı amaçlayan çalışmaların eksikliği göz önünde bulundurularak, farklı ve yüksek GEDÖ puanı olan farklı MS tipindeki bireylerin dâhil edildiği ileriki çalışmalar gereklidir.

Aerobik egzersiz çıktısı olan VE, arteriyel kan gazlarını ve asit - baz durumunu, egzersizde kullanılan kasların artan metabolik taleplerini gösteren parametrelerden biridir. Egzersiz esnasında değişen VE'nin metabolik talepler ile ilişkisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da egzersize yanıtın bir göstergesi olarak değerlendirilir (Piepoli 2009). Bu kapsamda çalışmamızda metabolik yanıtı değerlendirmek amacıyla VE_{zirve} parametresini kullanıldı. MS'li bireylerde AE testinin profilini araştıran Klaren ve arkadaşları, çalışmalarına 162 MS'li ve 80 sağlıklı bireyden oluşan 2 grup dâhil etmişlerdir. Katılımcılar ilk dakika bisiklet ergometresinde istirahat ettikten sonra direnç olmadan 4 dk boyunca ısınma periyodunu tamamlamışlardır. Isınma bölümünden sonra çalışma şiddeti her dakika 15 W artırılarak istemli yorgunluğa ulaşana kadar veya 60 devir / dk pedal kadansı koruyamayana kadar test devam ettirilmiştir. Test bazı kriterlerden (dirençteki artışa rağmen VO_2 platosu oluşması, yaşa göre hesaplanan maksimum KH değerinin $\geq \% 90$ 'ı ve Borg Ölçeği'ne göre 17'ye ulaşması) ikisinin karşılanması halinde geçerli kabul edilmiştir. VO_{2maks} değerlerinin ortalamasını MS'li bireylerde 21,4 mL / kg / dk ve sağlıklı bireylerde 27,5 mL / kg / dk, VE_{zirve} değerlerinin ortalamasını ise sırasıyla 62,4 L / dk ve 81,4 L / dk bulmuşlardır (Klaren vd 2016). Bunun yanı sıra Köseoğlu ve arkadaşları da MS'li bireylerde kardiyopulmoner fonksiyonlar ve aerobik kapasite ile ilgili çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada pedal hızı 50 devir / dk olacak şekilde ergometre direnci her 3 dk'da 25 W artırılarak katılımcı tükenene kadar arttırmışlardır. Testler sonucunda, sağlıklı bireylerin ortalama VE_{zirve} değerlerinin $50,87 \pm 13,0$ L / dk iken MS grubunda bu değeri $34,48 \pm 14,4$ L / dk olarak bulunmuşlardır. MS'li bireylerin VE_{zirve} değeri şiddetli ve orta derecede engelliliği olan MS tanılı bireylerde farklıdır ve hafif engelliliğe sahip bireylere kıyasla daha düşük bir zirve gösterdiği de bilinmektedir (Koseoglu vd 2006). Çalışmamızda FKE uygulanan kontrol grubunun

çalışma öncesi ortalama VE_{zirve} değeri $50,2 \pm 21,66$ L / dk iken tedavi sonrası anlamlı derecede azaldığı ve $43,06 \pm 15,75$ L / dk olduğu bulundu ($p < 0,05$). Çalışma grubunda ise ortalama VE_{zirve} değeri tedavi sonunda $6,36 \pm 5,29$ L / dk artarak istatistiksel olarak anlamlı bir değişim elde edildi ($p < 0,05$). Gruplar arası ortalama VE_{zirve} değerleri tedavi öncesinde anlamlı fark gözlenmezken tedavi sonrası FKE-AE grubu lehine anlamlı bir gelişmenin olduğu saptandı ($p < 0,005$). Literatürde MS'li bireylerde uygulanan FKE ve FKE'ye ilave uygulanan AE programının VE_{zirve} değeri üzerine etkilerini araştıran çalışmalara rastlanmadığı gibi bu hasta popülasyonunda uygulanan rehabilitasyon çıktılarında VE_{zirve} parametresini değerlendiren çalışmalar da oldukça sınırlı olduğu gözlemlendi. Çalışmamıza sağlıklı bireyler dâhil edilmemiş olmakla birlikte literatürdeki bilgiler ışığında elde ettiğimiz verileri incelediğimizde çalışmamıza katılan RRMS'li bireylerin tedavi öncesi azalmış ventilasyon kapasitelerinin olduğu sonucuna varıldı. VE ile KH arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar ışığında ise FKE grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama VE_{zirve} ile birlikte ortalama KH_{zirve} değerinin düşmesi literatür ile uyumludur (Good vd 2019). Bunun yanı sıra FKE grubumuzda VO_{2maks} ve MBÖ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası fark olmamasına rağmen ortalama VE_{zirve} değerinde düşüş göstermesi bu grupta pulmoner kapasitenin azalması olarak yorumlanabilir. Bu sebeple pulmoner kapasiteyi artırmak için FKE etkili bir rehabilitasyon yöntemi olmadığını söyleyebiliriz. Bununla birlikte sonuçlarımız MS'li bireylerde gerek pulmoner kapasitenin korunması ve gerekse de artırılmasında aerobik egzersizlerin önemini vurgulamaktadır. Bulgularımız, çalışma grubuna uygulanan rehabilitasyon programının, MS tanılı bireylerde VE'yi geliştirmek amacıyla rutin rehabilitasyon süreçleri kapsamında dikkate alınması gerektiğine dair değerli kanıtlar sunmaktadır. Fakat çalışmamızda sağlıklı kontrollerin olmaması ve RRMS'li düşük engelli bireylerden oluşması nedeniyle; sonuçlarımız MS tanılı tüm popülasyon için genellenemeyecek olması çalışmamızın limitasyonlarından birisidir.

Kalp hızı ölçümü, kardiyorespiratuvar durum ve genel engellilik şiddeti ile ilgili olarak güçlü bir prediktör olarak literatürde kabul görmüş bir yöntemdir (Rampichini vd 2020). MS tanılı bireylerde kardiyopulmoner egzersiz testinin profilini oluşturan Klaren ve arkadaşları 162 MS'li ve 80 sağlıklı bireyi çalışmalarına dâhil etmişlerdir. Protokollerinde 5 dk'lık ısınma bölümünden sonra çalışma şiddeti her dakika 15 W artarak istemli yorgunluğa ulaşana kadar veya 60 devir / dk pedal kadansı koruyamayana kadar test devam ettirilmiştir. Test, dirençteki artışa rağmen VO_2 platosu oluşması, yaşa göre hesaplanan maksimum KH değerinin $\geq \% 90$ 'ı ve BORG ölçeğine göre 17'ye ulaşması gibi bazı kriterden ikisinin karşılanması halinde geçerli kabul edilmiştir. Testler sonucunda MS'li bireylerin KH_{zirve} 'nin 155 atım / dk iken sağlıklı bireylerinkinin 170 atım / dk olduğunu belirtmişlerdir. MS'li bireylerdeki düşük KH_{zirve} 'nin sebebinin,

kardiyovasküler otonomik disfonksiyon veya azalmış egzersiz kapasitesi ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir (Klaren vd 2016). Yüksek yoğunluklu eğitimin kardiyovasküler risk faktörlerine etkisini araştıran pilot çalışmada düşük GEDÖ puanlı 16 MS'li birey dâhil edilmiştir. Teste MS tanılı kadın ve erkek katılımcılarda sırasıyla 20 W ve 30 W ile başlanmış ve direnç sırasıyla her dakika 10 W ve 15 W'ye artırılmıştır. Test sonrasında 12 hafta süresince haftada beş seans bisiklet ergometresinde aralıklı yüksek yoğunluk programı uygulanmıştır. Egzersizin yoğunluğu ise KH_{maks} 'ın % 85 – 90'i olarak belirtilmiştir. Çalışmada egzersiz eğitiminden önce KH_{zirve} değerleri $161 \pm 13,6$ atım/dk iken eğitim sonrasında $162 \pm 18,5$ atım/dk olarak bulunmuştur. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve MS'de rastlanan kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (Keytsman vd 2019). Collet ve arkadaşlarının bisiklet ergometresi kullanarak yaptığı bir başka çalışmada, farklı yoğunluklardaki egzersiz sonrası KH değişimleri kontrollü olarak araştırılmıştır. Farklı egzersiz yoğunluklarında maksimum dirence göre % 45 ve % 60 sürekli direnç ve % 90 aralıklı direnç (30 sn direnç, 30 sn dinlenme) olacak şekilde 20 dk'lık egzersiz programı tasarlanmıştır. Herhangi bir yoğunluk bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Grupların ortalama KH_{zirve} değerinin $147,6 \pm 18,6$ atım/dk olarak gözlemlendiği ve egzersizin tüm yoğunluklar için KH_{zirve} üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca araştırmacılar, 20 dk'lık % 60 sürekli veya % 90 aralıklı egzersiz programının uygulanabilir olduğunu belirtmişler (Collett vd 2017). FKE programının kronik hemiparetik inmeli bireylerde kan basıncı ve KH üzerindeki akut etkisini araştıran bir çalışmaya 60 birey dâhil edilmiştir. Katılımcılar, FKE ambulatuvar aktivitesinden önce ve sonra hem kan basıncı hem de KH açısından değerlendirilmiştir. Hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarında anlamlı artış gözlenirken ($p < 0,05$) ve bu değişimin KH'de de benzer olarak egzersiz öncesi $80,5 \pm 7,8$ atım/dk değerinden egzersiz sonrası $113,3 \pm 7,0$ atım / dk değerine arttığı bildirilmiştir (Isa vd 2014). Çalışmamızda ise ortalama KH_{zirve} değerlerinin tedavi öncesi FKE-AE grubunda $148,44 \pm 26,80$ atım/dk iken tedavi sonrası $149,75 \pm 30,05$ atım/dk olarak bulundu ($p > 0,05$). FKE grubunda ise tedavi öncesi ortalama KH_{zirve} $130,38 \pm 39,27$ iken tedavi sonrası anlamlı derecede azalarak $122,5 \pm 33,1$ atım/dk olduğu gözlemlendi. Bu düşmenin ise MS'de rastlanan kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği ve daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Tedavi öncesi gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken ($p > 0,05$) tedavi sonrasında gruplarımızın KH_{zirve} değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu ($p = 0,004$). Çalışma grubumuzda tedavi öncesi ve sonrası KH_{zirve} değerleri arasında anlamlı fark yokken sadece FKE uygulanan kontrol grubunda KH_{zirve} değerindeki düşmeye bağlı olarak anlamlı fark meydana geldi. Bununla birlikte, sabit yoğunluklarda gereken fizyolojik çabanın artmaması beklenen bir sonuç

olduğu için FKE-AE grubunun kalp atış hızı verilerinin de bu bağlamda artış göstermediği düşünülmüştür. Egzersize bağlı KH_{zirve} 'de aşırı yükselmenin meydana gelmemesi istediğimiz bir sonuçtu. Çünkü MS'li bireylerde AE'ler yorgunluğa sebep olduğu düşüncesi ile yıllarca önerilmemiştir. Elde ettiğimiz veriler, FKE'ye ilave olarak uygulanan AE'lerin kalp hızında herhangi bir ciddi artışa neden olmaksızın diğer kardiopulmoner verilerde gelişmeler sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte hem FKE hem de FKE-AE grubunda YEÖ puanlarında anlamlı bir artış gözlenmeden aerobik kapasitenin artması çok değerlidir. Bu nedenle, çalışma sonuçlarımız FKE'ye ilave olarak AE uygulamasının, RRMS'li bireylerin kardiovasküler enduransını geliştirmede uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olduğuna dair kanıtlar sağlamaktadır.

Bireyin algıladığı eforu ve yorgunluğu değerlendiren MBÖ, egzersiz sırasında testin şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (Ibrahim vd 2020). Literatürde, MS tanılı bireylere bisiklet ergometresi ile uygulanan egzersiz programlarında, MBÖ'nün geçerliliği ispat edilmiştir (Cleland vd 2016). Çalışmamızda, MS tanılı bireylerde hem FKE hem de FKE'ye ilave olarak uygulanan AE rehabilitasyon programları esnasında egzersiz yoğunluğunu izlemek amacıyla güvenilir olan MBÖ kullanıldı. Collet ve arkadaşlarının 14 MS tanılı ve 9 sağlıklı bireyde bisiklet ergometresi ile farklı yoğunluklardaki egzersiz sonrası MBÖ değişimlerini kontrollü olarak araştırmışlardır. Bisiklet ergometresi ile maksimum kapasiteyi (W_{maks}) belirlemişlerdir. Daha sonra katılımcılara en az 7 gün ara olmak şartıyla maksimum dirence göre 20 dk'lık, % 45 ve % 60 sürekli direnç ve % 90 aralıklı direnç (30 sn bisiklet, 30 sn istirahat) olacak şekilde 3 farklı şiddette egzersiz seansları uygulamışlardır. Çalışmada egzersiz yapan MS tanılı bireylerden oluşan grupta ortalama Borg Ölçeği puanları $5,6 \pm 1,7$ iken sağlıklı grupta $7,5 \pm 1,8$ olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, MS'li bireylerde bacak yorgunluğunun egzersiz öncesi durumuna dönmesi için % 90 aralıklı egzersizde 35 dk, % 60 sürekli egzersizde 15 dk ve % 45 sürekli egzersizden 6 dk geçtiğini gözlemlemişlerdir (Collett vd 2017). Bizim çalışmamızda da bu sonuca benzer şekilde tedavi öncesi MBÖ değerleri çalışma grubunda 5,81 ve kontrol grubunda 6,25 olarak kaydedildi. MS için geliştirilmiş olan mevcut egzersiz kılavuzları, orta yoğunlukta aerobik aktivitenin MBÖ'nün 5-6 puanı seviyesinde olabileceğini belirtmektedir (Latimer-Cheung vd 2013). Tedavi öncesi ve sonrası her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmezken ($p > 0,05$), FKE-AE grubunun MBÖ puanlarının tedavi sonrasında $5,81 \pm 0,91$ 'den $6,38 \pm 0,96$ 'ya arttığı ($p < 0,05$) ancak önerilen seviyede kaldığı gözlemlendi. Gervasoni ve arkadaşları MS'li bireylerden oluşan tedavi ($n=11$) ve kontrol ($n=11$) gruplarına 16 haftalık randomize çapraz bir çalışma uygulamışlardır. Kol bisiklet ergometresi ve göreve yönelik egzersiz programlarından oluşmuş 8 haftalık programın ardından bunun tam tersi diğer gruba uygulamışlardır. Kol bisiklet ergometresi ile uygulanan egzersiz programında iş yükü

(watt), Borg Ölçeği'nde 11 - 12 puanlık bir yoğunlukta ve yaşa göre maksimum KH'nın % 80 şiddetinde olacak şekilde kademeli artırılmıştır. Egzersiz programı öncesi grupların ortalama Borg Ölçeği değerlerinin sırasıyla $13,1 \pm 3,4$ ve $14,5 \pm 2,8$ olarak bulunduğunu ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmediğini belirtmişlerdir (Gervasoni vd 2019). Çalışmamız ile benzer şekilde Heine ve arkadaşları, 8 haftalık kol ergometresi ile uyguladıkları AE programı ve kontrol grubunun sonuçlarını başlangıçta, 2., 4., 6. ve 12. aylarda kör bir gözlemci ile değerlendirmişlerdir. 30 dk'lık aralıklı aerobik eğitiminden oluşan her AE seansı, en yüksek direncin % 40'ında 3 dk, % 60'ında 1 dk ve % 80'inde 1 dk olmak üzere aralıklı döngü programı olarak uygulanmıştır. Her AE seansında kaydedilen Borg Ölçeği çalışma öncesi ortalama $13,5 \pm 2,0$ iken 8 haftalık eğitim sonrası ortalama $14,8 \pm 2,4$ puana anlamlı ölçüde yükseldiğini gözlemlemişlerdir ($p < 0,05$) (Heine vd 2017). MS'li bireylerde, MBÖ ve AE'leri ilişkilendiren çalışmaların az olması nedeniyle sonuçlarımız kısıtlı olan literatür ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda her iki gruba da uygulanan rehabilitasyon programlarından sonra gruplar arası yorgunluk değişiminde anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Bu durumun, 6 hafta süresince sabit yoğunlukta gerçekleştirilen aktivite direncine geliştirilen uyum ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, çalışmamızda ambule ve GEDÖ değerleri düşük olan RRMS bireylerin dâhil edilmesi, MBÖ puanlarında kayda değer bir farkın oluşmaması için başka bir neden olabilir. Çalışmamızda FKE uygulanan grupta MBÖ değerlerinde anlamlı bir artış olmaması bu yöntemin yorgunluk açığa çıkarmadan ve dispne şiddetini artırmadan engel düzeyi düşük olan RRMS'li bireylerde güvenle uygulanabilecek bir yöntem olduğuna dair değerli kanıtlar sunmaktadır. FKE - AE programında ise ortalama MBÖ tedavi öncesine göre anlamlı olarak artsa da literatürde belirtilen sınırlarda kalması ve bunun yanı sıra ortalama YEÖ değerlerinde elde edilen iyileşme bu uygulama şiddetimizin güvenilirliğini göstermektedir. İleriki çalışmalarda, farklı MS tiplerinde ya da engel düzeyi yüksek olan MS'li bireylerde benzer egzersiz şiddetinin güvenirliliği ve uygulanabilirliğini sağlayıp sağlamadığını araştırmalıdır.

Literatürde MS'li bireylere uygulanan FKE veya FKE ilave olarak uygulanan AE'nin motor ve duyu sinirleri iletim hızları, F yanıtı ve H refleksi dâhil olmak üzere çoklu elektrodiagnostik parametreleri değerlendiren çalışmaya rastlanmadı. Ayrıca MS'li bireylerde uygulanan rehabilitasyon yöntemlerinin etkinliğinde sonuç ölçütü olarak EMG kullanan veya bu yöntemlerin EMG değerlerine etkisini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıydı. MS'te PSS tutulumunun elektrodiagnostik değerlendirmesi ile sinir iletim hızı parametrelerindeki önemli değişikliklere bağlı olarak gelişen periferik demiyelinizasyon gösterilebilir. MS hastalarının önemli bir kısmında PSS'de hafif aksonal demiyelinizasyon olabilir. Sarova-Pinhas ve arkadaşları ortalama GEDÖ değeri $3,7 \pm 2,3$ (aralık: 0 - 6,5) olan 22 MS tanılı bireyde ulnar, median, tibial, peroneal ve sural sinirlerde F-dalgası

yanıtı, distal latans, ve sinir iletim hızı ve amplitüd değerlerini incelemişlerdir. Çalışma sonunda inceledikleri 244 sinirin 33'ünde (% 14,7) ve çalışmaya katılan bireylerin % 45,5'inde sinir iletim hızı parametrelerinde anormallikler olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma duyuusal semptomlara sahip MS tanılı bireylerde nöropatinin elektrofizyolojik ispatını sunmaktadır (Sarova-Pinhas vd 1995). Otoimmün mekanizmalar periferik demiyelinizasyona neden olmaktadır ve birincil periferik demiyelinizasyon nedeniyle periferik nörolojik işaret ve semptomların ortaya çıkmasında elektrodiagnostik değerlendirilme yöntemleri kullanılabilir (Ayromlou vd 2013). Ayromlou ve arkadaşlarının 75 RRMS ve SPMS'li bireyde PSS değişikliklerini inceledikleri çalışma, MS'teki birincil periferik nöropatiyi doğrulamaktadır. Sağ ve sol Tibial, sağ ve sol Peroneal ve sol Median motor sinirlerin amplitüdünün normal popülasyon ortalamasından daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak sadece motor sinirlerin ileti hızlarında değişiklikler bulmak ile birlikte MS hastaları ile normal popülasyonun duyu sinirlerinin sinir iletim hızı parametreleri arasında önemli bir farklılık gözlemlenmemişlerdir. Çalışmacılar, MS tanılı bireylerde periferik nöropatinin esas olarak motor nöronların fonksiyonlarını olumsuz etkilediği sonucuna varmışlar (Ayromlou vd 2013). Çalışmamızda katılımcıların motor sinir ileti hızları literatürde belirtilen normal değerler arasındaydı. Tedavi öncesi ve sonrası grup içi motor sinir ileti hız değerlerini karşılaştırdığımızda FKE-AE grubunda anlamlı fark bulunmazken FKE grubunda sol Ulnar, sağ ve sol Tibial motor sinirde anlamlı fark saptandı. FKE grubundaki bu fark motor sinir ileti hızlarındaki azalmaya bağlı olarak geliştiği gözlemlendi. Ayrıca sol Peroneal sinirde motor iletim hızı $48,28 \pm 3,30$ m/sn'den tedavi sonrası $49,71 \pm 2,63$ m/sn'ye yükselmesi ($p = 0,052$) ve diğer sinirlerde de aynı kalması bu azalmanın FKE uygulamasından kaynaklanmamış olabileceği ve her ne kadar standardizasyon sağlamaya çalışmış olmamıza rağmen ölçüm yapılma sırasındaki sıcaklık ve vücut ısısı gibi diğer parametrelerdeki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği kanısına varılmıştır. Motor sinir ileti hız değerlerinin değişimini gruplar arası incelediğimizde ise tedavi öncesi sadece sağ Ulnar'da farkın anlamlı olduğu gözlenirken tedavi sonrasında sol Ulnar, sağ ve sol Tibial, sağ ve sol Peroneal sinirlerindeki motor sinir ileti hızlarının anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi. Anlar ve arkadaşları, yüksek GEDÖ puanlı MS hastaları ile yaptığı çalışmada sıklıkla motor sinirde elektrofizyolojik anormallikleri olabileceğini belirtmişlerdir (Anlar vd 2003). Bizim çalışmamıza benzer olarak, Vale ve arkadaşlarının MS'li bireylerde üst ekstremitte yüzeysel EMG değerlerini araştırmışlardır. Bu gözlemsel kesitsel çalışmalarında, GEDÖ değerlerine göre hafif-orta ($n = 17$; GEDÖ: 1 - 5,5), ağır engeli olan mobil ($n = 15$; GEDÖ: 6 - 6,5) ve ağır engeli olan mobil olmayan ($n = 9$; GEDÖ, 7 - 9,5) 41 MS'li birey dâhil etmişlerdir. GEDÖ değeri 6'nın altında olan hafif-orta derece etkilenimli MS grubunda, EMG değerleri ve sağlıklı denekler ile benzer

olduğunu ve EMG aktivasyon zamanlamasında önemli farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. Nörolojik engellilikteki artışla bağlantılı olarak MS'li bireylerde kas aktivasyonun modülerliği değerlerinde progresif bir azalmanın özellikle fleksör ve ekstansör carpi kaslarında belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Ağır engeli olan grupta hastaların sabit (ancak düşük) bir kas aktivasyonu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, faz 2'de extensor carpi kaslarında, hafif-orta engeli olan MS'li bireylerle karşılaştırıldığında ağır engeli olan immobil grupta anlamlı bir gecikme sonrası aktivasyon bulmuşlardır ($p = 0,043$). Sonuç olarak, yüzeysel EMG verilerinin analizi ile vücut işlevsel bozuklukları arasında ilişki olduğu fikrine varmışlardır (Valè vd 2020). Çalışmamızda tedavi öncesi verilerimiz incelendiğinde MS'teki birincil periferik nöropatiyi doğrulayacak değişiklikler gözlenmedi. Çalışmamızdaki olguların GEDÖ puanlarının 3,5 ve daha düşük olması, EMG motor sinir ileti hızlarında anormallik izlenmemesini açıklayabilir. Tedavi sonrası verileri incelediğimizde ise FKE ve özellikle de FKE-AE içeren rehabilitasyon programlarımızın düşük ve orta engelli ($GEDÖ \leq 3,5$) RRMS'li bireylerde motor sinir ileti hızlarında gelişme sağladığı, yorgunluk ortaya çıkarmadan ve semptomları artırmadan uygulanabilir ve güvenilir bir uygulama olduğu sonucuna varılmıştır. Her ne kadar çalışmamız literatürde FKE ve FKE-AE programının MS'li bireylerde EMG değerlerine etkisini araştıran ilk çalışma özelliğine sahip olsa da, bu rehabilitasyon programlarının motor sinir iletim hızı üzerine olan etkinliğinin tüm MS tanılı bireylere genelleştirilebilmesi için hem farklı GEDÖ seviyelerindeki MS'li bireylerde gerçekleştirilecek hem de daha ayrıntılı fizyolojik ve nörolojik değerlendirme içerecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız 6 haftalık bir programın sonuçlarını analiz etmektedir, bununla birlikte ileride yapılacak çalışmalarda FKE ve FKE-AE'yi içeren daha uzun süreli rehabilitasyon programlarının etkisi araştırılabilir.

Non-invaziv yapısı sebebiyle yüzeysel EMG inme, MS ve Parkinson Hastalığı gibi birçok nörolojik problemlerde klinik bir araç olarak kullanılmaktadır. Fakat klinisyenler yüzeysel EMG kullanımındaki temel sorunları kısıtlı kaynaklar ve zaman olarak belirtmişlerdir (Manca vd 2020). Çalışmamızda kısmen uzun süreli bir EMG değerlendirilmesi (30 – 40 dk) gerçekleştirilmesine rağmen katılımcıların tamamının değerlendirmeleri tamamlamalarını çalışmamızın güçlü yönü olarak belirtebiliriz. Pogorzelski ve arkadaşları 70 MS'li bireyde PSS'deki subklinik lezyonların kontrollü olarak araştırıldığı çalışmada katılımcıların 52 (% 74,2)'sinde en az bir periferik sinir lezyonuna dair elektrofizyolojik kanıtlar tespit etmişlerdir. Duyusal sinir iletim değerlendirmelerinde de önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Kontrol grubuna göre çalışma grubundaki duyu sinirlerinin tamamında, duyuusal amplitüdün istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle Ulnar sinirde yavaş duyuusal iletim hızı ve uzamış duyuusal latans gözlemlenmiştir (Pogorzelski vd 2004).

Ayromlou ve arkadaşları ortalama GEDÖ değeri $3,8 \pm 1,9$ olan 75 MS'li bireyde PSS değişikliklerini elektrodagnostik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda sağ Ulnar sinire ait duyu amplitüdü sağlıklı popülasyona göre daha düşük bulunurken diğer duyu sinir (sol Ulnar, sağ ve sol Median, sağ ve sol Sural) amplitüdüleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak da MS'li bireylerde gerçekleşen periferik nöropatinin motor nöronları etkilediğini belirtmişlerdir (Ayromlou vd 2013). Sarova-Pinhas ve arkadaşları ise, GEDÖ değeri $3,7 \pm 2,3$ (aralık: 0 - 6,5) olan 22 hafif engelli MS'li bireyde duysal sinirlerin iletim hızlarını araştırmışlardır. Duysal iletim hızında bulunan anormallikleri Ulnar ve Sural sinirlerin azalmış duysal ileti hızları ve Ulnar sinirin uzamış duysal distal latansı olarak bildirmişlerdir (Sarova-Pinhas vd 1995). Bizim çalışmamızda ise grup içi karşılaştırmada ise sadece tedavi sonrasında FKE-AE grubunda sağ Ulnar duysal sinir ileti hızında anlamlı farklılık gözlemlendi. FKE-AE grubunda tedavi öncesi sağ Ulnar duysal sinir ileti hızı $57,69 \pm 5,47$ m / sn iken tedavi sonrası $65,05 \pm 8,45$ m / sn'ye artarak anlamlı iyileşme meydana geldi. Gruplar arası duysal sinir ileti hızlarını karşılaştırdığımızda tedavi öncesinde gruplar benzer iken, tedavi sonrası sadece sağ Ulnar sinirinde anlamlı fark olduğu, bu farkın ise tedavi öncesine göre FKE-AE grubunda duysal sinir ileti hızının artmasından ve FKE grubunda ise sağ Ulnar duysal sinir ileti hızının $1,86$ m / sn kadar azalmasında kaynaklandığı saptandı. Literatürde MS'li bireylerde uygulanan FKE ya da FKE'ye ilave olarak uygulanan AE rehabilitasyon programlarının duysal sinir ileti hız değerlerine etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Duysal sinir lifi işlevi üzerindeki artış, AE'nin seçici etkisi olan çok sayıda ilgili nörotrofik faktörlerin (BDNF, NGF, NT-3) lokalize artışı ile ilişkilendirilebilir (Cooper vd 2016). Bizim çalışmamızda saptanan sağ Ulnar sinirin duyu iletim hızındaki artış, AE'nin duysal sinirler üzerindeki etkisini desteklemektedir. Çünkü, her iki rehabilitasyon programımızda da duyu sinir ileti hızlarında anlamlı bir düşüş gözlenmemesi, rehabilitasyon programlarımızın MS rehabilitasyonunda güvenle uygulanabilir bir yöntem olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ulaşmasa da FKE grubunda sol Median, FKE-AE grubunda ise sol Ulnar sinirlerdeki duyu sinir ileti hızlarındaki artışın da önemli olduğu düşünmekteyiz. Egzersiz eğitiminin MS tanılı bireylerde periferik sinirin fizyolojik kalitesini korumada ya da artırmada önemli bir alternatif olabileceğini belirlemek için ayrıntılı fizyolojik değerlendirme parametrelerini içeren çalışmalara hala ihtiyaç vardır. İleriki çalışmalarda egzersiz yükü fazla ve süresi uzun olan uygulamaların farklı MS popülasyonlarındaki etkisi araştırılabilir.

Birçok aksonal ve demiyelinizan nöropatinin değerlendirilmesinde F yanıtı, önemli tekrarlanabilirlik ve güvenilirlik sunmaktadır. F yanıtı latansları, değerlendirilen sinirin başta iletim uzunluğu ve hızı dâhil olmak üzere farklı değişkenlere bağlıdır

(Sharma vd 2020). Brezilya'da sağlık bireylerdeki F yanıtlarını araştıran bir çalışmada F yanıtı erişkin bireylerde alt ekstremite için st sınır 54,0 ms iken st ekstremite için st sınır 30,4 ms olarak belirtilmiştir (Pinheiro vd 2008). Katılımcıların F yanıtının st sınır değerlerinin altında olması çalışmamızın homojenitesi yönünden sevindirici bir sonuçtur. Pogorzelski ve arkadaşları klinik periferik nöropati bulgusu olmayan 70 MS'li ve 40 sağlıklı bireyin PSS'nin elektrofizyolojik değerlendirmesini yaptığı çalışmalarında Median, Peroneal ve Tibial sinirlerde uzamış F yanıtı latansları gözlemişlerdir. Fakat EMG verileri ile MS'li bireylerin yaşı, nüks sayısı, hastalığın süresi ve engel düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir (Pogorzelski vd 2004). Sarova-Pinhas ve arkadaşları, GEDÖ değerı $3,7 \pm 2,3$ (aralık: 0 - 6,5) olan 22 hafif engelli MS'li bireyde Ulnar, Median, Tibial, Peroneal ve Sural sinirlerde F yanıtını araştırmışlardır. İnceledikleri 224 sinirin 33'ünde (% 14,7) anormal bulgular gözledikleri çalışmalarında, en sık görülen elektrofizyolojik anormalitelerden birisinin uzamış F yanıtı olduğunu belirtmişlerdir (Sarova-Pinhas vd 1995). Çalışmamızda tedavi öncesinde FKE-AE grubunda; F yanıtı sağ Peroneal sinir için 7 olgudan ve sol Peroneal sinir için 10 olgudan alınırken, tedavi sonrasında sırasıyla 13'e ve 11'e yükseldi. FKE grubunda ise tedavi öncesi sağ ve sol Peroneal sinirine ait F yanıtı alınan katılımcı sayısı 8 olgu iken, tedavi sonrasında bu sinirlere ait F yanıtı 9 olgudan alındı. F yanıtı alınan hasta sayısındaki bu değerlikleri MS tanılı bireylerde PSS tutulumu, klinik olarak gözlenen periferik nörolojik semptomlardan çok daha fazla olmasından ve önemli sayıda MS'li bireyde hafif PSS aksonal demiyelinizasyon bulunmasından kaynaklandığını düşünüyoruz (Misawa vd 2008). Ayrıca tartışmalı bir konu olarak periferik nörolojik semptomların ya merkezi demiyelinizasyondan kaynaklanabileceği ya da periferik nöronların birincil tutulumundan kaynaklanabileceği güncelliğini korumaktadır (Ayromlou vd 2013). Tedavi sonrasında F yanıtının elde edilebildiği kişi sayısının artması teknik nedenlerden kaynaklandığını düşünmüyoruz. Bu varyatif değerlikler egzersizin kaslar üzerine olan "uyarılabilirliklerini arttırma" etkisi ile ilgili olabilir (Fimland vd 2010). Grup içi değerler karşılaştırıldığında sadece FKE grubunun sağ Tibial ortalama F yanıtı değerinin $46,06 \pm 3,02$ ms'den tedavi sonrasında $47,91 \pm 2,49$ ms'ye arttığı ($p < 0,05$), FKE-AE grubunun sağ Peroneal ortalama F yanıtındaki artışın ise istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$). Ayrıca FKE-AE grubunun ortalama F yanıt değerlerinin tedavi öncesi sağ ve sol Ulnar, sağ ve sol Tibial ve sağ Peroneal sinirlerinde tedavi sonrası ise sağ Median ve Ulnar, sağ ve sol Tibial sinirlerinde önemli derecede düşük olduğu gözlendi ($p < 0,05$). Literatürde MS'de AE'nin F yanıtlarının etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Fisher ve arkadaşları orta şiddetli AE'nin (maksimal VO_2 alım rezervinin % 40 - 75'i) Tip II diyabetik nöropatide fizyolojik iyileşmeye etkisini araştırmışlardır. Egzersiz sonrası değerlendirilen F yanıtı latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemişlerdir

(Fisher vd 2007). Sağ ve sol Peroneal sinir motor ileti hız değerlendirilmesinde, tedavi öncesine göre her iki grupta da tedavi sonrası değerlendirilmesinde cevap alınan hasta sayısı artmıştır. Bu artış hem FKE hem de FKE'ye ilave AE uygulamalarının periferik sinirin uyarılabilirlik kalitesini artırdığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda zaten F yanıtları normal sınırlar içerisindeydi. Bu nedenle F yanıtlarındaki iyileşmeden çok özellikle çalışma grubunda Peroneal sinirde F yanıtı alınan hasta sayısındaki artış (sağ Peroneal = % 37,5; sol Peroneal = % 6,25) sevindirici sonuçtur. Bazı çalışmalarda F yanıtlarındaki bozulmanın hareketsizlikle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durum MS'li bireylerde PSS'deki elektrofizyolojik eksiklikler için bir neden olabilir (Ayromlou vd 2013, Pereira vd 2020, Taniguchi vd 2008). Hem FKE hem de FKE-AE grubundaki F yanıtları sınırlı sayıdaki literatür sonuçlarıyla uyumluydu. Bu çalışma sonuçları, hem FKE hem de FKE'ye ilave olarak uygulanan AE içeren rehabilitasyon programlarının RRMS tanılı bireylerde elektrofizyolojik yanıtları iyileştirmede etkin bir yöntem olduğuna dair önemli veriler sunmaktadır.

H refleksi, grup Ia duyuşal liflerinin aktivasyonu ile gerçekleşen monosinaptik reflekslerin elektriksel uyarımına bağlı bir göstergedir. Ayrıca Soleus H refleksi, rahat ulaşılabilirliği sebebiyle araştırmalarında en sık tercih edilen reflekslerden biridir (Cantrell vd 2020). Literatürde MS'li bireylerde H refleksi ile ilgili çalışmalar genellikle; dirençsiz bisiklet ergometre egzersizinin, aşağı eğimli yürümenin ve tüm vücut titreşiminin H refleksine etkisi gibi çalışmalardır (Hoque vd 2019, Krause vd 2019, Motl vd 2006). Fakat literatürde MS'li bireylerde FKE ve FKE'ye ilave olarak AE'nin H refleksine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmadı. Hoque ve arkadaşları, ortalama GEDÖ değerleri $3,7 \pm 1,7$ (Aralık: 1 – 6) olan 12 RRMS tanılı bireyde aşağı eğimli yürüyüşün spinal uyarılabilirlik üzerindeki akut etkilerini sırasıyla % 0,0, -% 7,5 ve -% 15 aşağı eğimde 20 dk'lık yürüme bandı yürüyüşü ile değerlendirmişler. Yüksek eğimli yürüyüşte (-% 15), diğer 2 eğim durumuna (% 0,0 ve -% 7,5) kıyasla akut Soleus H refleks değerlerinde daha fazla azalma olduğunu egzersiz müdahalelerinin geçici olarak spinal uyarılabilirliği modüle edilebileceğini tespit etmişlerdir (Hoque vd 2019). Postüral kontrolün geliştirilmesi amacıyla uygulanan tüm vücut titreşiminin MS'li bireylerde etkisini araştıran bir çalışmaya 29 MS'li bireyden, engel düzeyi yüksek olan ve ortalama GEDÖ değeri $5,6 \pm 0,8$ olan 15 MS'li bireyi dâhil etmişlerdir. Katılımcılara haftada 3 gün olmak üzere 6 hafta süresince tüm vücut titreşimi uygulamışlardır. Katılımcıların çoğunda H refleks amplitüdlerinde değişiklik gözlenmekle beraber H / M oranları yani spinal uyarılabilirliğin değişmediği görülmüştür. Sonuç olarak yüksek GEDÖ değeri olan MS'li bir popülasyonunda tüm vücut titreşim uygulamasının postüral olarak dik duruş esnasında motor bozuklukların daha fazla ilerlemesini engelleyen bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır (Krause vd 2019). Motl ve arkadaşları ise alt ekstremitelerde kaslarında

spastisitesi olan, fakat spastisite için ilaç kullanmayan 27 MS tanılı bireyde, dirençsiz bisiklet ergometre kullanımının Soleus H refleksine etkisini araştırmışlardır. Katılımcılarının GEDÖ değerleri 0,5 – 4,5 aralığında olmak üzere 25 RRMS ve 2 PPMS tanılı bireyden oluştuğu belirtilmiştir. Egzersiz programları, 20 dk'lık dirençsiz bisiklet ergometrisini içermek ile birlikte egzersiz şiddetini Borg Ölçeği'ne göre "oldukça hafif" ($10,8 \pm 2,5$) olarak ve H refleks değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır ($p < 0,001$). Bu çalışma, MS tanılı bireylerde spastisiteyi yönetiminde dirençsiz bisiklet ergometre uygulamasının farmakolojik olmayan etkili bir yöntem olarak kullanılabilmesine dair önemli kanıt sunmuştur (Motl vd 2006). Baldır kaslarında H refleks yanıtlarının normal sınırlarını araştıran çalışmada 24,7 - 39,2 ms aralığındaki değerlerin normal olduğu tespit edilmiştir (Buschbacher 1999). Bizim çalışmamızda ise tüm katılımcıların H refleks değerleri normal sınırlar arasındaydı. Tedavi öncesinde de ve sonrasında da hem grup içi hem de gruplar arası H refleks değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Daha önceki çalışmalarda Soleus H refleksi MS'li bireylerde spastisiteyi değerlendirmek amacıyla sadece spastisite gelişen alt ekstremitede ölçülmüştür, bu nedenle literatürde iki alt ekstremitelyi birden değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır (Hoque vd 2019, Motl vd 2006). Çalışmamızdaki H reflekslerin normal sınırlarda olması ve anlamlı farklılıkların olmamasının nedeni, alt ekstremitelerinde şiddetli spastisitesi (Ashworth puanı ≥ 3) olan bireylerin çalışmamızdan dışlanması ve çalışmamıza dâhil olan bireylerin maksimum GEDÖ puanlarının 3,5 olmasıdır. Bunun yanı sıra rehabilitasyon uygulamalarımız sonucunda H refleks değerlerinde bir bozulma görülmemesi, RRMS'li bireylerde FKE ve FKE-AE uygulamalarının güvenli ve uygulanabilir rehabilitasyon yöntemleri olduğuna dair değerli kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların aksine H refleksinin bilateral değerlendirilmesinin literatüre değerli bilgiler sunduğu kanısındayız. Çalışmamızda RRMS tanılı bireylerde, FKE'yi ve FKE-AE'yi içeren rehabilitasyon programlarının Soleus kası H refleks genliği üzerindeki etkisini araştırdık. Bu sebeple, sonuçlarımızın farklı H refleks sonuçlarına ya da farklı tip MS'li bireylere genelleştirilebilmesi mümkün değildir. İlerideki çalışmalarda spastisitesi şiddetli olan grubun dâhil edilmesinin genellenebilir sonuçlar elde edilmesine katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Son klinik veriler doğrultusunda AE'nin MS'li bireylerde nörobilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olabileceği, fakat altta yatan ölçülebilir belirteçler ve moleküler yolların hâlâ tam olarak aydınlatılmadığı bilinmektedir (Fischer vd 2011). Bu nedenle temel amaçlarımızdan birisi son yıllarda keşfedilmiş olan İrisin hormonunun MS'li bireylerde AE'ye verdiği yanıtı araştırmaktır. Literatürde MS'li bireylerde İrisin hormonu düzeyini ele alan sadece bir tane çalışma bulunmaktadır. Briken ve arkadaşları PPMS / SPMS ve orta derecede etkilenimi (GEDÖ 4 – 6) olan toplam 42 MS tanılı bireyi,

randomize kontrollü olarak 4 gruba (kontrol grubu, kol ergometrisi, kürek çekme ve bisiklet ergometrisi) ayırmıştır. Egzersizin akut ve uzun vadeli (22 seans) sonuçlarını araştırdıklarında, İrisin hormon düzeyindeki artışın anlamlı düzeyde olmadığı gözlenmiştir (Briken vd 2016). Çalışmamızda ise grup içi farklılıkları incelediğimizde FKE-AE grubunda İrisin hormon düzeyi tedavi öncesi $19,03 \pm 1,80$ ng / ml iken tedavi sonrası $20,72 \pm 3,82$ ng / ml düzeyine yükselirken ($p < 0,05$), FKE grubunda $21,26 \pm 1,75$ ng / ml'den tedavi sonrası $20,86 \pm 3,35$ ng / ml'ye azaldığı tespit edildi ($p > 0,05$). Tedavi öncesi FKE-AE grubunun İrisin hormon düzeyi FKE grubunkine göre önemli derecede düşük ($p < 0,05$) iken tedavi sonrasında FKE-AE grubunda önemli düzeye yükselerek FKE grubunkine kadar yükseldiği için tedavi sonrasında gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan artık anlamlı olmadığı kaydedildi ($p > 0,05$). Inoue ve arkadaşlarının 15 obez bireye uyguladıkları 8 haftalık AE'nin (haftada 3 gün, 45 dk süreyle, % 60-70 VO_{2maks}) İrisin hormon düzeyine etkisini araştırmışlardır. Katılımcılara, haftada 3 gün, % 60 - % 70 VO_{2maks} yoğunluğunda 45 dk bisiklet ergometresi ile AE programı uygulamışlardır. Çalışma sonunda İrisin hormon seviyelerinin anlamlı derecede arttığı bulunmuştur ($p = 0,040$) (Inoue vd 2017). Bir başka çalışmada ise 65 – 80 yaş aralığında oluşan yaşlı kadınlara uygulanan akuarobik egzersizinin İrisin hormon düzeyine etkisi araştırılmıştır. Her seansı 60 dk olmak üzere (10 dk ısınma, 40 dk egzersiz ve 10 dk soğuma) kalp atış hızı rezervi ve algılanan efor oranı ayarlanarak egzersiz şiddeti her 4 haftada bir artırılmıştır. Kalp atış hızları 1 - 4 hafta için % 40 - 50, 5 - 8 hafta için % 50 - 60, 9 - 12 hafta için % 60 - 65 ve 13 - 16 hafta için % 65 - 70 olarak ayarlanan çalışmada 16 hafta sonunda İrisin hormon düzeyi tedavi sonrasında arttığı için hem grup içi hem de gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gözlemlendiğini belirtmişlerdir (Kim ve Kim 2018). Çalışmamızın FKE'ye ek olarak uygulanan AE programının İrisinin hormon düzeyini artırdığını saptamış olmamız elde ettiğimiz ana sonuçlarımızdan birisidir ve birinci hipotezimizin doğruluğunu desteklemektedir. Sonuçlarımız AE'in farklı popülasyonlardaki İrisin hormon düzeyi üzerine etkileri ile ilgili literatürle uyumlu olması ve de MS'de İrisin hormonu ile ilgili sadece bir çalışmanın olması nedeniyle literatüre önemli katkı sunduğumuza ve MS alanındaki ileriki çalışmalara ışık tutacağımıza inanmaktayız. Gerek EMG ile ve gerekse de İrisin hormon düzeyi ile ele aldığımız nörofizyolojik değerleri incelediğimizde RRMS'li tanılı bireylerde aerobik egzersizlerin nörofizyolojik değerler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanarak birinci hipotezimiz kanıtlanabilmiştir. Fiziksel egzersiz sırasında İrisin hormonunun plazma seviyesinin arttığını gösteren kanıtlar beyinde de faydalı ve nöroprotektif etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda bilişsel fonksiyonu değerlendiren PASAT-3 puanlarındaki anlamlı iyileşme bu düşüncemizi desteklemektedir.

MS rehabilitasyonu kapsamında uygulanan metodlara ilişkin bir inceleme, üst ekstremitelerde değerlendirilmesinde 9DPT'nin en fazla (% 63) kullanılan ölçüm olduğunu belirtmiştir. 9DPT'nin klinik faydası ve güvenilirliği, ayırt ediciliği, eşzamanlı ve ekolojik geçerliliği ile çok önemli psikometrik özellikler göstermektedir (Feys vd 2017). Bu nedenle, klinik araştırmalara dâhil edilmesi önerilir. Araştırmamızda MSFK dâhilinde uygulanan 9DPT sonucunda elde edilen puanlar grup içi değerler ile karşılaştırıldığında FKE grubunda tedavi öncesi $25,17 \pm 4,33$ sn iken tedavi sonrası $23,93 \pm 4,75$ sn'ye düşerek anlamlı bir iyileşme gözlemlendi ($p < 0,05$). FKE-AE grubunda da, $24,73 \pm 3,9$ sn olan tedavi öncesi 9DPT süresinin 18 seans sonrasında yüksek düzeyde anlamlı bir iyileşme ile $21,04 \pm 2,97$ sn olduğu kaydedildi ($p < 0,05$). Tedavi öncesinde benzer 9DPT sonuçları olan grupların, benzer oranlarda iyileşme kaydettiği için tedavi sonrasında da benzerliklerini koruduğu gözlemlendi. Kara ve arkadaşlarının MS'de farklı tip egzersizlerin (aerobik ve pilates) etkilerini araştırdıkları çalışmada AE sub-maksimal kalp hızında, % 60 VO_{2maks} şiddetinde, 8 hafta süresince egzersiz programı uygulamışlardır. AE grubunda tedavi öncesine göre dominant elin 9DPT değerlerinde anlamlı iyileşme bulamazlarken dominant olmayan elin 9DPT değerlerinde anlamlı bir azalma tespit etmişler. AE grubunda hem kontrol grubuna hem de pilates grubuna göre tedavi sonrasında anlamlı farklılık olduğunu gözlemlemişlerdir (Kara vd 2017). Baquet ve arkadaşları ise randomize kontrollü olan çalışmalarında 12 hafta süresince uygulanan AE'nin bilişsel ve fonksiyonel etkilerini araştırmış ve çalışma öncesi ortalama 9DPT değerindeki azalmanın dominant olmayan ekstremitelerde anlamlı dominant ekstremitelerde ise anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Baquet vd 2018). Genellikle uzun süren egzersiz programlarına karşın şaşırtıcı bir şekilde, sadece 3 hafta gibi kısa bir süre uygulanan egzersizin de MS'de fonksiyonel durumlar üzerinde faydalı etkileri olabileceği gösterilmiştir (Zimmer vd 2018). Bu sebeple, optimal düzeydeki egzersiz şiddeti ve süresi tespit edilmelidir. MS rehabilitasyonunda standardize edilmiş bir egzersiz süresi ve şiddeti mevcut olmamakla birlikte çalışmamızın süresi literatür ile uyumludur. FKE programı üst ekstremitelerde fonksiyonunu geliştirmek için de sıklıkla uygulanan bir yöntemdir (Martin vd 2009). Çalışmamıza katılan RRMS vakalarımıza koordinasyonu geliştirmek amacıyla her iki gruba da üst ekstremitelerde fonksiyonunu da içeren FKE egzersizleri uygulandı. Özellikle FKE'nin olumlu etkisine bağlı olarak da üst ekstremitelerde koordinasyonu ile ilgili bilgi veren 9DPT puanlarında her iki grupta da iyileşme yönünde anlamlı gelişmeler olduğu ($p < 0,05$) ve bu gelişmelerin de gruplar arasında farklı olmadığı kaydedildi ($p > 0,05$). Literatürün ve elde ettiğimiz sonuçların ışığında FKE'nin RRMS'li bireylerin üst ekstremitelerde koordinasyonu ve fonksiyonelliğini geliştirmede etkin bir rehabilitasyon yaklaşımı olduğu sonucuna varılmıştır.

Yürüme fonksiyonunu değerlendirmek için kullandığımız 25AYT, MS'de birçok engellilik seviyelerinde hem uzun hem de kısa süreli değerlendirmelerde güçlü güvenilirliğe sahiptir. 25AYT'den elde edilen sonuç, gerçek dünya ile anlamlı bir ilişkiye sahiptir. Ayrıca 25AYT hem diğer yürüme ölçümleri hem de alt ekstremitte işlevi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Motl vd 2017). Bizde çalışmamızda mobilite ve alt ekstremitte fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile MSFK dâhilinde değerlendirilen 25AYT kullanıldı. FKE uygulanan grupta 25AYT değeri tedavi öncesi $14,16 \pm 1,59$ sn iken tedavi sonrası $13,49 \pm 1,59$ sn ($p \leq 0,005$), FKE ilave olarak AE uygulanan grupta ise sırasıyla $14,17 \pm 1,85$ sn ve $11,97 \pm 1,07$ sn olarak bulundu ($p = 0,000$). Tedavi öncesi anlamlı fark bulunmazken tedavi sonrasında FKE-AE grubundaki dramatik iyileşmeye bağlı olarak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kaydedildi ($p \leq 0,005$). Motl ve arkadaşlarının 13 MS'li bireyde kombine fizyoterapinin (aerobik, direnç ve denge egzersizlerinden oluşan) yürüme fonksiyonundaki değişiklikleri inceledikleri çalışmada 8 hafta egzersiz programı uygulanmıştır. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası 25AYT sonuçları incelendiğinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası % 16'lık anlamlı bir iyileşme tespit edilmiştir (Motl vd 2012). Çalışmamızın sonuçları, MS hastalarında yürüme fonksiyonunu iyileştirmek amacıyla uygulanan orta derecede yoğunluktaki aerobik ve koordinasyon egzersiz eğitimi müdahalesinin sağladığı anlamlı yararları desteklemektedir. Bunun yanı sıra Schmidt ve arkadaşı da yüksek yoğunluklu aralıklı ergometre eğitiminin, MS'de aerobik kapasite ve yorgunluk durumuna etkilerini araştırdıkları randomize kontrollü çalışmalarına GEDÖ değeri $< 3,5$ olan 40 RRMS birey dâhil etmişlerdir. 12 hafta boyunca haftada 2 – 3 seans olmak üzere uygulanan program sonucunda, yüksek yoğunluklu aralıklı ergometre egzersizi ile düşük şiddetli egzersiz uygulanan grupların 25AYT değerleri arasında anlamlı fark olmamak ile birlikte iyileşme gözlemişlerdir. Değerlendirme sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamasını ise egzersiz müdahalesinin sadece ergometre tabanlı olması ve ambulasyona dayalı olmamasından kaynaklandığını vurgulamışlardır (Schmidt ve Wonneberger 2017). Çalışmamızda ise gruplara ambulasyona dayalı egzersiz olan FKE müdahalesinin olması ambulatuvar parametrelerdeki olumlu değişikliklerin elde edilmesine temel oluşturduğu AE ile de bu etkinin katlanarak arttığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızın sonuçları, hem FKE'nin hem de FKE'ye ilave orta şiddette AE eğitim müdahalesinin faydalarını desteklemektedir. Bu nedenle ileriki çalışmalarda rehabilitasyon programlarında aerobik egzersiz yaklaşımlarının fonksiyonel hareketleri de içeren yaklaşımlarla kombine edilmesi RRMS'li bireylerde yürüme fonksiyonunu iyileştirmede daha etkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Çalışma belleği değişikliklerini özellikle de bilişsel gerilemeyi ve yavaş işlem hızını değerlendirmek için kullanılan PASAT-3, MS'te en çok tercih edilen nöropsikolojik

testlerden biridir. Fakat MS hastalarında PASAT-3 reddiyle ilgili güncel çalışmaların varlığı, bu testin bilişsel değerlendirmede uygulanabilirliğini potansiyel olarak sınırlandırabileceği belirtilmektedir (Cortés-Martínez vd 2019). Çalışmamızda PASAT-3 test reddinin olmaması verilerimizin değerini artırmaktadır. Kara ve arkadaşlarının MS'te farklı tip egzersizlerin (aerobik ve pilates) etkilerini araştırdıkları çalışmada AE'yi submaksimal kalp hızında (% 60) 8 hafta süresince uygulamışlardır. AE grubunda tedavi öncesine ortalama $44,16 \pm 11,43$ doğru bulunmuş iken tedavi sonrası $45,25 \pm 12,23$ doğru sayısına yükselerek PASAT-3 değerlerinde anlamlı iyileşme tespit etmişlerdir. Pilates grubunda ise doğru sayıları tedavi öncesi ortalama doğru sayısına göre % 11,20 azaldığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Kara vd 2017). Özkul ve arkadaşları ise kombine aerobik ve pilates egzersizin etkinliğini araştırdıkları çalışmada kontrol grubuna sadece ev tabanlı gevşeme egzersizleri 8 hafta süresince haftada 3 seans olacak şekilde uygulamışlardır. Çalışma grubunun PASAT-3 değerlerindeki doğru sayısı $34,12 \pm 14,82$ 'den $41,29 \pm 12,98$ 'e yükselerek anlamlı artış gözlenirken, kontrol grubunun doğru sayısı tedavi sonrasında ortalama doğru sayısı 1,94 artsa da anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir. Gruplar arası anlamlı bir farklılığın gözlenmediği bu çalışmada kombine aerobik ve Pilates egzersizinin bilişsel etkilenimi olan hafif engelli RRMS tanılı bireylerde bilişsel işlevleri iyileştirdiği belirtilmiştir (Ozkul vd 2020). Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyumlu olduğu saptanmış olup grup içi PASAT-3 değerlerini karşılaştırdığımızda her iki grupta da tedavi sonrasında anlamlı gelişmelerin elde edildiği, özellikle de FKE-AE grubunda ortalama doğru sayısının $43,13 \pm 11,03$ 'ten tedavi sonrasında $50,06 \pm 11,43$ 'e arttığı tespit edildi ($p < 0,01$). Bu artış ile ilişkili olarak da PASAT-3 değerleri tedavi öncesi gruplar arasında farklı değilken tedavi sonrası bu durum istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaştığı kaydedildi ($p < 0,05$). AE'nin MS'li bireylerde serebral faydaları ile ilgili gelişmeler hala merak uyandırmaktadır. MS'de uygulanan AE'ye yanıt olarak periferik sitokinler, miyokinler, BDNF ve immünolojik faktörlerdeki değişiklikler hem demiyelinizasyonu önler hem de hipokampal nörogenezi ve sinaptik plastisiteyi teşvik eder (Orban vd 2019). Her iki grubun karşılaştırılmasında tedavi sonrası bilgi işlem hızındaki anlamlı iyileşmenin FKE-AE grubunda daha iyi düzeyde olması, AE'nin RRMS'li bireyler üzerindeki nörofizyolojik etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. AE'nin nörobilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkisini anlamak için ileri nörofizyolojik tetkikler içeren çalışmalar gereklidir. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda FKE ve FKE'ye ek AE programının RRMS tipli ve GEDÖ değeri $\leq 3,5$ olan bireylerde bilgi işlem hızında gelişme elde etmek için etkin ve güvenilir bir yöntem olduğuna dair değerli kanıtlar sunmaktadır. Ancak çalışmamıza hafif ve orta engelli RRMS hastaları dâhil edilmiş olması elde edilen başarılı sonuçların ağır engeli olan ve farklı MS formuna sahip hastalara genellenebilmesini önlemektedir. İleriki

çalışmalarda AE egzersizin MS'li bireylerde bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerine katkıda bulunan olası aracıları keşfetmek ve araştırmak için nörofizyolojik, laboratuvar ve beyin görüntüleme sonuçlarını içeren kanıtlar elde edilmeye çalışılmalıdır.

Klinik araştırmalarda MS hastalığında standart ölçümü geliştirmek, iyileştirmek ve MS'teki genel klinik durumu çok yönlü değerlendirmek amacıyla MSFK geliştirilmiştir. GEDÖ'nün özellikle fonksiyonel durumdaki değişiklikler için hassas bir değerlendirme ölçütü olmaması, özellikle üst ve alt ekstremite işlevlerine büyük ölçüde bağımlı olması nedeniyle fonksiyonel ve bilişsel değerlendirme amacıyla GEDÖ'nün yanı sıra MSFK'yi kullanmayı tercih ettik (Meyer-Moock vd 2014). Çalışmamızda grup içi MSFK değerlerini karşılaştırdığımızda FKE uygulanan grupta anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p = 0,013$). FKE ek olarak AE uygulanan grubun da, tedavi öncesi $- 0,01 \pm 0,55$ olan MSFK değerinin tedavi sonrasında $- 0,23 \pm 0,45$ değerine ulaşarak, başlangıca kıyasla önemli ölçüde iyileşme gösterdiği kaydedildi ($p = 0,007$). Gruplar arası MSFK puanları karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi anlamlı bir farklılık gözlenmezken tedavi sonrası her ne kadar ortalamaları benzer gözükse de FKE'ye ek AE uygulanan grup lehine anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). Pilutti ve arkadaşları ortalama GEDÖ değeri $6,9 \pm 1,07$ olan 6 MS'li bireye 12 hafta süresince haftada 3 gün koşu bandında kişiselleştirilmiş AE programı uygulamışlardır. Katılımcıların güvenlik ve konfor durumuna göre koşu bandının hızını ayarlandıkları egzersiz programı sonucunda MSFK birleşik toplam puanlarında düşüş gözlemlense de bu farklılığın anlamlı olmadığını gözlemlemişlerdir (Pilutti vd 2011). Romberg ve arkadaşları ise uzun dönem egzersizin MS'li bireylerde MSFK değişimine etkilerini araştırdıkları çalışmada 56'sı egzersiz 58'i kontrol grubuna olmak üzere toplam 114 bireyi dâhil etmişlerdir. 1.- 3. haftalarda hastanede ve 4. - 26. haftalarda evde olmak üzere kombine direnç ve AE programı uygulamışlardır. Çalışma sonunda çalışma grubunda tedavi öncesine göre ortalama MSFK skorunda 0,114 puanlık bir değişim bularak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. Skor değişikliğinin etki büyüklüğünü çalışma grubu için 0,16 kontrol grubu için ise -0,18 olarak tespit etmişlerdir. Çalışma grubundaki katılımcıların % 44'ü ve kontrol grubundaki katılımcıların yüzde yirmisinin MSFK skorunda iyileşme olduğunu kaydetmişlerdir (Romberg vd 2005). Literatürde çok az çalışma, egzersizin MSFK üzerindeki etkilerini bildirmiştir. Genellikle, MSFK'yi sonuç ölçütü amacıyla kullanan müdahale çalışmalarının çoğu klinik ilaç denemeleri olmuştur (Chataway vd 2020, Rouhi vd 2020). Buna ek olarak MS'de AE'nin etkilerini ele alan sınırlı sayıdaki çalışma MSFK değerlendirme parametrelerini kullanmış olsa da bu çalışmaların çok azı MSFK birleşik toplam puanını hesaplamıştır (Baquet vd 2018, Carter vd 2014, Kara vd 2017). Çalışma sonuçlarımız literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmalar ile benzer olmasının yanı sıra hem FKE hem de FKE'ye ilave AE'yi içeren rehabilitasyon programının RRMS'li bireylerde engellilik

durumunun ilerlemesini engelleyebileceği hatta iyileşme yönünde değişimler sağlayacağına dair umut verici değerli kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca FKE ve FKE ile beraber uygulanan AE rehabilitasyon programlarının RRMS'li bireylerde fonksiyonel yeteneğin sürdürülmesi için pratik ve düşük maliyetli bir seçenek olduğu kanısındayız. Öyle ki her iki grupta da MSFK'nın tüm alt verilerinde ve birleşik toplam puanında anlamlı iyileşmeler tespit ettik. Fonksiyonel durumun artırılmasından ziyade korunmasının bile önemli olduğu bu hasta grubunda, anlamlı iyileşmelerin gözlenmesi her iki rehabilitasyon programımız için oldukça değerlidir. Çünkü MS'de egzersiz uygulamalarında yorgunluk açığa çıkarmadan fonksiyonel kazanımlar elde etmek en önemli stratejilerdendir. Bizim uyguladığımız hem FKE hem de FKE'ye ilave olarak uygulanan AE yöntemimiz yorgunluk açığa çıkarmadan fonksiyonel durumda ilerleme sağlamıştır. Ancak ileriki çalışmalarda farklı rehabilitasyon uygulamaları ile karşılaştırılması ya da daha yüksek GEDÖ değeri olan veya farklı MS tipi olan bireylerdeki etkilerin incelenmesi daha genelleştirici sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Yeni terapötik yaklaşımların MS'li bireylerde mevcut işlevselliği ölçmek, raporlamak ve genellikle klinik denemelerin etkinliğini değerlendirmek için en yaygın kullanılan değerlendirmelerden bir diğeri de Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme Ölçeği ve ADDÖ sonuç ölçütüdür. Çalışmamızda ADDÖ'yü tercih etmemizin nedeni diğer ölçeklere göre çok daha basit olması ve klinik kullanımda daha az zaman alması olarak sıralayabiliriz (Salcı vd 2017). Randomize kontrollü bir çalışmada, Golzari ve arkadaşları, sekiz haftalık hem direnç hem de AE eğitim programının MS'li kadınlarda plazmadaki IFN- γ ve IL-17 seviyelerini ve periferik kan mononükleer hücrelerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışma grubuna her seans 5 dk ısınma ile başlanmış ve ardından 10 dk esneme ve 20 dk aerobik egzersizler uygulanırken, direnç ve dayanıklılık egzersizlerini ise ilk seanslarda 10 dk'dan başlayarak son seanslarda kademeli olarak 20 dk'ya çıkartmışlardır. 8 haftalık randomize kontrollü çalışma sonunda ADDÖ puanlarında önemli iyileşme olduğu ve $2,14 \pm 1,06$ 'dan $1,65 \pm 1,12$ 'ye düştüğü, kontrol grubunda ise çalışma öncesi $1,95 \pm 1,06$ olan ADDÖ puan ortalamasının çalışma sonrası $2,12 \pm 1,24$ 'e artarak engellilik düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (Golzari vd 2010). Dejeneratif serebellar hastalıkta AE'nin potansiyel faydasını araştıran, tek kör kontrollü çalışmada ergometre eğitimi haftada 5 kez 30 dk'lık seanslar olmak üzere dört hafta uygulanmıştır. Egzersiz şiddetini, katılımcının kardiyopulmoner testlerine göre tespit edilen maksimum kalp hızının % 65 - % 80'i arasında planlamışlardır. AE grubunun ataksi şiddeti azalırken kontrol grubunun ataksi şiddetinin arttığını gözlemişlerdir. Araştırmacılar hem beklentiyi hem de dikkat faktörünün etkisini kontrol etmek için, gelecekte AE programının denge antrenmanı, tai chi, pilates veya nöromüsküler elektrik stimülasyonu gibi başka bir

aktivite ile karşılaştırmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (Barbuto vd 2020). Spinocerebellar ataksi tip 2'de bireylerde denge, koordinasyon ve kas kuvvetlendirme egzersizlerini içeren 24 haftalık nörorehabilitasyon programının, ataksi şiddetine etkisini randomize, kontrollü bir çalışma ile araştıran Rodríguez ve arkadaşları, çalışma grubunda anlamlı bir iyileşme kontrol grubunda ise anlamlı bir farklılık tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra, çalışma grubunun ADDÖ alt parametrelerinden yürüyüş / duruş ve kinetik testlerinin ortalama puanlarında da anlamlı iyileşmeler olduğunu ve ileriki çalışmalarda fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler biyobelirteçlerin yanı sıra biyomekanik analizler, EMG veya giyilebilir sensörler gibi çalışma sonrasında fizyolojik ve motor değişikliklerin objektif değerlendirmelerinin yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (Rodríguez-Díaz vd 2018). Bizim çalışmamızda da grup içi değerlendirmede her iki grupta da anlamlı iyileşme tespit edildi. ADDÖ alt parametreleri incelendiğinde ise her iki grupta da Konuşma hariç tüm alt parametrelerde anlamlı farklılık izlenirken her iki grupta da en çok iyileşme Duruş / Yürüyüş alt parametresinde gerçekleştiği kaydedildi. Bu sonucumuzu 25AYT destekler niteliktedir. Ortalama değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise tedavi öncesi anlamlı farklılık yok iken tedavi sonrası Konuşma alt parametresi hariç diğer alt parametreler ve ortalama toplam puanlarında anlamlı farklılık gözlemlendi. Bu anlamlı farklılık FKE ek AE grubu lehine olarak gözlemlendi. Literatür ve elde ettiğimiz sonuçların ışığında her iki gruba da FKE uygulanmasının RRMS'li bireylerde çeşitli kompensatuvar kabiliyetin artması ile ilişkili olarak ataksi şiddetinin azaltılmasında etkin olduğu ancak uygulanan AE'ler ile birlikte elde edilen bu gelişmelerin daha olumlu seviyeye ulaştığı gözlemlendi. Özellikle her iki grupta da ADDÖ'nün Duruş / Yürüyüş ve Kinetik alt parametrelerinin değerlerindeki anlamlı azalma, toplam ADDÖ değerindeki ve işlevsellik puanındaki iyileşmeyi etkilediği sonucuna varıldı. Çalışmamızın gerek kontrol grubunun olması gerek AE'lerin koordinasyonu geliştirmeye yönelik olarak uygulanan FKE'nin yanı sıra uygulanması ve gerekse de EMG analizi gibi objektif değerlendirme parametreleri de incelemiş olması yukarıda konu edilen çalışmaların kısıtlılıklarını gidermektedir. Bu yönüyle literatürdeki önemli eksiklikleri tamamlayabildiğimiz kanısına varılmıştır. Ayrıca literatürde MS'li bireylerde FKE uygulamasının ADDÖ değerlerine etkisini araştıran çalışmalara rastlanmamış olması ve çalışmamızın randomize kontrollü bir çalışma olması elde ettiğimiz sonuçların kıymetini artırmaktadır.

Yorgunluk, MS'li bireylerde görülen en yaygın semptom olarak kabul edilmektedir. Fizyoterapistler, bir bozukluk olan yorgunluğun şiddetinin yanı sıra problemin fonksiyonel performansı, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini nasıl etkilediği ile fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının etkisi ile de ilgilenmektedir. Yorgunluk durumunu değerlendirmek için tercih ettiğimiz YEÖ, terapötik bir müdahalenin

etkinliğini belirlemedeki duyarlılığı kanıtlanmış bir ölçektir. Yorgunluk Şiddet Ölçeği ya da Yorgunluk Değerlendirme Aracı gibi yorgunluk durum değerlendirme araçlarından farklı olarak YEÖ daha çok fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının temel aldığı katılım düzeyini belirleyen günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi ile ilgilidir. Çünkü YEÖ kapsamındaki maddeler; fiziksel, sosyal ve bilişsel yorgunluğun günlük yaşam aktivite performansına etkisini değerlendirir (Mathiowetz 2003). Bu nedenle rehabilitasyon programlarımızı klinik sonuçlarını değerlendirmek için YEÖ'yü kullanmayı tercih ettik. Kombine aerobik ve pilates egzersizin etkinliğini araştıran Özkul ve arkadaşları kontrol grubuna sadece ev tabanlı gevşeme egzersizleri uygularken çalışma grubuna AE kapsamında, ilk 4 hafta maksimum kalp hızlarının % 60 – 70'inde ve son 4 hafta maksimum kalp hızlarının % 70 – 80'inde her seans 30 dk koşu bandında yürüme egzersizi gerçekleştirmişlerdir. AE ek olarak ilk 4 hafta 10 tekrar ve son 4 hafta 20 tekrar olmak üzere pilates egzersizleri gerçekleştirilmiştir. Program sonunda çalışma grubunun tüm YEÖ alt parametrelerinde anlamlı farklılık gözlenirken kontrol grubunda herhangi bir farklılık bulmamışlardır. Ayrıca gruplar arası YEÖ alt parametreleri karşılaştırıldığında YEÖ-Bilişsel ve YEÖ-Toplam değerlerinde anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir (Özkul vd 2020). Kara ve arkadaşları ise MS'de farklı tip egzersizlerin (aerobik ve pilates) etkilerini araştırdıkları çalışmada AE sub-maksimal kalp hızında (% 60) 8 hafta süresince uygulanmış, AE grubunun tüm YEÖ alt parametrelerinde anlamlı farklılık gözlenirken pilates ve kontrol grubunda anlamlı farklılık bulunmadığı belirtilmiştir (Kara vd 2017). Karami ve arkadaşlarının vestibüler rehabilitasyon ve FKE'nin MS'li bireylerde yorgunluk üzerindeki etkilerini randomize kontrollü bir çalışma ile araştırmışlardır. Bir gruba vestibüler rehabilitasyon diğer gruba FKE uygulanırken kontrol grubuna ise rutin bakım uygulamaları yapmışlardır. Yorgunluk durumları, çalışma öncesi ve çalışmanın başlamasından altı ve on iki hafta sonra YEÖ ile ölçülmüştür. Vestibüler rehabilitasyon egzersizi, Cawthorne ve Cooksey egzersiz protokollerine dayalı olarak uygulanırken FKE oturma, ayakta durma ve uzanma olmak üzere farklı pozisyonlarda gerçekleştirilmiştir. Her iki egzersiz grubunun ortalama toplam YEÖ puanında anlamlı bir azalma gözlemlendiğini ve denge durumlarında iyileşme olduğunu tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Vurguladıkları önemli noktalardan bir diğeri ise yorgunluk ve denge arasında negatif bir korelasyon olduğunu rapor etmiş olmalarıdır (Karami vd 2018). Çalışmamızda grup içi değerler karşılaştırıldığında FKE-AE grubunda fiziksel yorgunluk alt parametresinde tedavi öncesi $12,19 \pm 9,11$ iken tedavi sonrası $7,56 \pm 6,51$ bulunarak yüksek düzeyde anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). Diğer alt parametrelerde de anlamlı farklılık olduğu saptanırken ($p < 0,05$), FKE grubunda anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). FKE grubunda tedavi öncesi ve sonrası YEÖ toplam ve alt parametre puanlarında farklılık olmaması beklenmeyen bir sonuçtu. Çünkü FKE grubunda hem

25AYT hem de ADDÖ alt parametrelerinden Duruş / Yürüyüş puanlarında anlamlı iyileşmelerin daha az enerji tüketimi ile aynı iş yükünü gerçekleştirmelerine olanak sağlayarak yorgunluğun azalması beklenirdi. Bu duruma YEÖ'de son bir aylık sürecin sorgulanmış olması veya GEDÖ'ye göre düşük puanlı ve fonksiyonel durumları açısından kısmen iyi düzeydeki RRMS'li bireylere vermiş olduğumuz FKE'lerinin sayının veya şiddetinin yorgunluğun üstesinden gelmeye yetecek düzeye ulaşmamasından kaynaklanmış olabileceği kanısına varılmıştır. Yakın zamana kadar egzersizin MS'li bireylerde yorgunluğu artırdığı fikri hâkimdi. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda gerek FKE'nin gerekse de FKE-AE uygulamalarının RRMS'li bireylerde yorgunluğu arttırmayan güvenle uygulanabilir rehabilitasyon yaklaşımları olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Gruplar arası farklar incelendiğinde ise grupların tedavi öncesinde benzer olduğu, tedavi sonrası YEÖ'nün bilişsel ve fiziksel alt parametre ve toplam puanlarında FKE-AE grubunun lehine anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,05$). MS tanılı bireylerde yorgunluk görülme sıklığı yüksek olmakla beraber rehabilitasyon yaklaşımlarının yorgunluk üzerindeki etkisi hakkında fikir birliği yoktur (Özdemir ve Aşiret 2011). MS ile ilişkili yorgunluk, doğası gereği hem çok boyutlu hem de çok faktörlü görünmektedir, bu da çalışmaları zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, mevcut araştırmalar ile benzer olarak çalışmamız, RRMS'te FKE'ye ilave olarak uygulanan AE'nin gerek kardiovasküler ve gerekse de yorgunluk şiddetinde sağladığı olumlu gelişmeler ile yorgunluğun etkilerini azalttığı sonucunu desteklemektedir. Öyle ki FKE-AE grubunda aerobik kapasite artarken YEÖ'nün anlamlı azalması MS'de egzersizlerin yararlı nörofizyolojik etkilerini destekler niteliktedir. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası gruplar arası sosyal yorgunluk alt parametresinde anlamlı fark oluşmamasının ise katılımcıların sosyo-kültürel ve iklimsel nedenler ile zaten kısıtlı olan sosyal hayat faktöründen kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü YEÖ'nin sosyal alt parametresinde ki; "Kendi evimin dışında çok az sosyal ilişkim var", "Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum." gibi benzeri sosyal yorgunluk sorularının 6 haftalık egzersiz programı sonunda değişmesinin zor olacağı fikrindeyiz.

MS'te depresyon gibi önemli bir emosyonel bozukluğun tedavisi önem arz etmektedir. Depresyon MS'te bir klinik problem olmanın yanı sıra yaşam kalitesini ve bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği gibi ilaç tedavilerine uyumu da azaltır (Feinstein 2011). Depresyon için farklı öz bildirim ölçekleri mevcuttur. Beck Depresyon Ölçeği, Chicago Çok Ölçekli Depresyon Envanteri ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği bunlardan en çok tercih edilenleridir. Chicago Çok Ölçekli Depresyon Envanteri'nin tamamlanmasının en az 20 dk gibi uzun süreye ihtiyaç olması, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'nin MS hastalarında depresyon ve anksiyete değerlendirilmesinde geçerliliği yüksek fakat depresyon puanının yorgunluk durumu ile yakından bağlantılı

olması bu değerlendirme araçlarının eksik yönleridir. Çalışmamızda kullandığımız BDÖ ise depresyonun fiziksel semptomlarından ziyade ruhsal yönlerini değerlendiren, tatmin edici psikometrik özelliklere sahip olan, genel psikiyatrik ve nörolojik popülasyonlarda kullanılan ve MS popülasyonundaki geçerliliği resmi olarak araştırılmış olan bir ölçektir (Sacco vd 2016). Swank ve arkadaşları 9 RRMS'li bireye 8 hafta boyunca haftada iki kez 30 dk AE ardından 3 ay boyunca yapılandırılmış fiziksel aktivite uygulamışlardır. Ergometre ve koşu bandı egzersizlerindeki hedef egzersiz şiddeti, maksimum oksijen tüketiminin % 50 ila % 70'i arasında uygulanmıştır. Hastaların depresyon durumları bizim çalışma ile benzer olarak BDÖ ile değerlendirilmiştir. Sekiz haftalık AE'den sonra BDÖ ortalama puanları tedavi öncesi 12,89 iken tedavi sonrası 7,88 bulunmuş, fakat 3 ay boyunca yapılandırılmış egzersiz sonrası yapılan ölçümlerde anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Bu fark uygulanan AE'nin olumlu etkisine bağlanmış ve çalışmanın kontrol grubuyla tasarlanması ihtiyacı vurgulanmıştır (Swank vd 2013). Bahmani ve arkadaşları, ortalama GEDÖ değeri 5,3 olan 46 MS'li bireye AE programı 3 hafta süresince haftada 5 gün olacak şekilde uygulamışlar ve ortalama BDÖ-Hızlı Tarama değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma tespit etmişlerdir. Fakat bulguların yeniliğine rağmen, bu çalışmada bir kontrol grubunun olmaması temel sınırlılık olarak belirtilmiştir (Sadeghi-Bahmani vd 2019). Çalışmamızın sonuçları literatürü destekler niteliktedir. Grup içi BDÖ puanlarını karşılaştırdığımızda FKE uygulanan grupta ortalama BDÖ puanları tedavi öncesi $16,69 \pm 11,18$ puan iken tedavi sonrası depresyon şiddeti azalarak $14,25 \pm 9,98$ puan bulunarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). FKE'ye ilave olarak AE uygulanan grupta ise tedavi öncesi $14,31 \pm 11,78$ olan ortalama BDÖ puanı tedavi sonrası $7,38 \pm 7,36$ puan bulundu ve depresyon şiddetindeki bu azalmanın yüksek düzeyde anlamlı olduğu tespit edildi ($p \leq 0,001$). BDÖ değerleri açısından çalışma öncesi yine benzer olan gruplarımızın, tedavi sonrası FKE-AE grubu lehine farklı olduğu bulundu ($p < 0,05$). Çalışma sonuçlarımız, hem FKE hem de FKE ek AE içeren rehabilitasyon uygulamalarının depresyon şiddetinin azaltılmasında kullanılabilecek düşük maliyetli ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. FKE-AE grubundaki ortalama BDÖ puanlarındaki düşüş beklediğimiz bir sonuçtu. Çünkü güncel çalışmalar anti-depresan ilaçların ve AE'nin, artan nörotrofik faktörlerin ekspresyonu, serotonin ve norepinefrin miktarlarının artışı ve sistemik inflamatuvar şiddetinin azaltılması dâhil olmak üzere nöromoleküler sistemler vasıtasıyla depresyon şiddetini hafifletebileceğini ispatlamışlardır (Gujral vd 2017, Kohneshin vd 2020). Literatürde hangi egzersiz modalitelerinin diğerlerinden üstün olduğu, depresyon düzeyini pozitif yönlü etkilemek için belirli bir egzersiz süresinin / hacminin gerekli olup olmadığı net olmadığı gibi FKE'nin depresyon durumuna etkisini araştıran çalışmaya da rastlanmamıştır. Çalışmamızda kontrol grubu olduğu, AE metadolojisinin literatür ile benzer ve uygulama dozajlarının

(VO_{2maks}) ayarlanabilir olduğu ve örneklem büyüklüğü istatistiksel olarak yeterli olduğu için çalışmamızda uygulanan her iki rehabilitasyon programı ile depresyon düzeyinde anlamlı iyileşmeler elde edilebileceği ile ilgili elde ettiğimiz sonuçların literatüre değerli kanıtlar sunduğu fikrindeyiz. İleriki çalışmalarda MS'li bireyler için uygun egzersizin yoğunluğu, süresi, sıklığı ve çeşidi olmak üzere farklı varyasyonları ile ayarlanmış egzersizin uygulanabilirliğinin ve uzun dönem etkilerinin incelenmesi gereklidir.

Araştırmalar, MS tanılı bireylerin yaşam kalitesinde önemli derecede azalma olduğunu göstermiştir. Bu hasta grubunda yaşam kalitesini değerlendirmede LMSYKÖ; tedavi veya rehabilitasyon çalışmalarında hastalığı iyileşmelere, yan etkilere veya etkisizliğe hassas olan değerlendirme yönleri nedeniyle tercih edilen bir değerlendirme aracıdır (Smedema 2020, Armutlu K 2001). Akut relapsları olan MS tanılı bireylerde gerçekleştirilen bir araştırmada, LMYKÖ'nün Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Enstrümanı- 54'ün alt ölçeklerinden daha yüksek etki büyüklükleriyle değişime duyarlı olduğu ve buna ek olarak ayrıntılı bir etki günlüğü ile bir korelasyonu tespit edilmiştir (Ford vd 2001). LMSYKÖ'nün kısa değerlendirme süresini de göz önüne alarak yaşam kalitesini değerlendirmek için LMSYKÖ'yü kullandık. Fizyoterapi ve rehabilitasyon programları, son zamanlarda MS tanılı bireylerde yaşam kalitesini artırmak için kullanılan umut verici bir alandır. Barry ve arkadaşları MS'li bireylerde (ortalama GEDÖ değeri $2,17 \pm 0,40$) AE'nin yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada sağlıklı bireylere ve MS hastalarına 8 hafta boyunca haftada iki kez ergometrede yaşa göre tahmin edilen KH_{maks} 'a göre % 65 - 75 kalp hızında 30 dk boyunca AE uygulamışlardır. Katılımcıların yaşam kalitelerini değerlendirmek için "Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Enstrümanı - 54" kullanılmıştır. Sağlıklı bireylerin yaşam kalitesinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken MS'li bireylerde Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Enstrümanı – 54'ün tüm alt parametrelerinde anlamlı farklılık bulunduğunu belirtmişlerdir (Barry vd 2018). Aerobik eğitimin MS'li kadınlarda IL-10, TNF α ve adipokin düzeyleri üzerine etkisine ek yorgunluk ve yaşam kalitesi ile olası ilişkilerini araştıran Mokhtarzade ve arkadaşları çalışmalarına GEDÖ değerleri ≤ 3 olan toplam 45 RRMS'li kadın dâhil etmişlerdir. Kontrol grubunda herhangi bir müdahale olmazken çalışma grubuna 8 hafta süresince haftada 3 gün üst ve alt ekstremitelerde ergometre bisikletleri uygulamışlardır. Egzersizlere bireysel testlerden elde edilen maksimum wattın % 60'ında 45 - 60 dk ile başlamışlardır. Her 2 haftada bir egzersizin direnci % 5 artırılarak son hafta % 75 direnç ile egzersiz programını sonlandırmışlardır. Araştırma sonuçlarında, AE eğitimi sonrasında Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Enstrümanı - 54 toplam puanında ve alt parametrelerinden fiziksel ve zihinsel yaşam kalitesinde anlamlı değişiklik olduğunu gözlemişlerdir (Mokhtarzade vd 2017). Çalışmamızda ise grup içi değerlendirmelerde FKE grubunda anlamlı farklılık tespit edilmezken FKE-AE grubunda anlamlı farklılık gözlemlendi. Tedavi

öncesinde de tedavi sonrasında da gruplar arası LMSYKÖ değerlerinin farklı olmadığı gözlemlendi. Gerek FKE gerekse de FKE-AE'nin RRMS'li bireylerin yaşam kalitesinde iyileşme sağlaması beklediğimiz bir sonuç olup FKE grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmezken FKE-AE grubunda iyileşme olduğu kaydedildi. Bu değişimin gruplar arasındaki farka yansımamasının puan dağılımının yüksek olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Literatürde sunulan veriler çalışmamızı desteklediği gibi bulgularımız, RRMS hastalarında yaşam kalitesini iyileştirmek için 6 haftalık orta derecede AE'nin de yeterli olduğunu göstermektedir. AE programının MS'te anahtar müdahale stratejileri olarak ortaya çıkması gelişmiş zihinsel ve fiziksel sağlıkla bağlantılıdır. Çünkü FKE grubunda İrisin hormon düzeyi anlamlı bir değişiklik gözlenmezken FKE-AE grubunda anlamlı artış sonuçlarımız grup içi yaşam kalitesi değişimiyle benzerdir. Bu durum egzersizin yararlı etkileri altında yatan mekanizmaların aydınlatılması için önemli bir sonuçtur. Ayrıca literatürde MS hastalarında yaşam kalitesinin yönetiminde AE'nin MRG'de beyin lezyonlarının sayısını azalttığı ve ayrıca yeni veya genişleyen beyin lezyonlarının sayısında azalma sağlayabildiği tespit edilmiştir (Barry vd 2018). MS tanılı bireylerin yaşam kalitesini arttırmak için mevcut onaylanmış ve standardize etkili bir rehabilitasyon programı yoktur. Çalışma sonuçlarımız hem FKE hem de FKE'ya ek olarak uygulanan AE'yi içeren rehabilitasyon programımızın, RRMS'li bireylerde yaşam kalitesini artırmak için uygulanabilir ucuz ve güvenli bir strateji olduğuna dair değerli kanıtlar sunmaktadır.

Çalışmamıza katılan RRMS'li bireylerin fonksiyonellik düzeylerini belirlemek için ince el becerileri, yürüme kapasiteleri, bilişsel düzeyleri, ataksi durumları, yorgunluk etkilenimleri, emosyonel ve yaşam kalitesi düzeylerini incelediğimizde hem Frenkel Koordinasyon Egzersizleri'nin hem de Frenkel Koordinasyon Egzersizlerinin yanı sıra uygulanan Aerobik Egzersizlerin tüm bu parametrelerde farklı oranlarda iyileşme sağladığı saptandı. Araştırmamızın sonuçları, AE'nin RRMS tanılı bireylerde fonksiyonellik üzerine etkisinin olduğu yönündeki ikinci sonuçlarımızı desteklemektedir. RRMS'li bireylerde FKE ile ADDÖ-konuşma, yorgunluk durumu (YEÖ) ve yaşam kalitesi (LMSYKÖ) hariç tüm parametrelerde iyileşme sağlanırken, FKE-AE ile sadece ADDÖ-konuşma hariç tüm parametrelerde olumlu gelişmeler elde edildi. FKE programını bireyin fonksiyonel kapasitesine uygun ve tüm vücudu içeren egzersizlerden oluşturmuş olmamızın hem üst hem de alt ekstremitelerdeki fonksiyonelliğine katkı sağladığı gözlemlendi. FKE'ye ilave olarak uygulanan AE'lerin ise gerek kardiyovasküler gerek İrisin hormon düzeyi gibi fizyolojik bulgular üzerindeki olumlu katkılarına bağlı olarak da yürüme kapasitesi, yürüyüş dengesi, yorgunluk etkilenim düzeyi ve emosyonel durumlarda daha fazla gelişme sağladığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın birtakım limitasyonları bulunmaktadır.

- Çalışmamızda GEDÖ puanı $\leq 3,5$ olan bireyler çalışmaya dâhil edildi, bu nedenle ileri derece engellilik düzeyindeki RRMS'li bireylerde AE programının etkisi değerlendirilemedi.
- Çalışmamızda sadece RRMS'li bireylerden oluşması sonuçlarımızın diğer MS tiplerinde genelleme yapılmasını kısıtlamaktadır.
- Tabakalı randomizasyonun GEDÖ değerlerine göre yapılması nedeniyle cinsiyet dağılımında homojenite sağlanamadı. Bu durum cinsiyet kaynaklı fizyolojik değerlerin farklılaşmasına neden olmuş olabilir.
- Literatürde AE'nin MS'li bireylerde nörofizyolojik değerlerine yönelik etkisini araştıran çalışmaların azlığından dolayı ve atak geçirme riskini göz önünde bulundurduğumuzdan çalışmamızda orta şiddette bir protokol uygulandı. Farklı şiddetteki (hafif ve şiddetli), süredeki ve frekanstaki egzersiz protokollerinin etkisinin incelenmesi standart protokollerin belirlenmesine katkıda bulunabilirdi.
- Çalışmamızda 6 hafta öncesi ve sonrası değerleri incelendi. Katılımcıların uzun süreli takip ve değerlendirme yapılmaması egzersiz müdahalelerimizin etkinliğinin takip edilmesini sınırlandıran bir limitasyon olarak görmekteyiz.

Yukarıda belirtilen limitasyonlara rağmen literatürden ve çalışmamızın sonuçlardan elde ettiğimiz bilgileri irdelediğimizde çalışmamızın RRMS'li bireylerin tedavisine yönelik çalışmalara katkıda bulunabilecek üstün yönlerinin de bulunduğu sonucuna varılmıştır.

- Çalışmamız süresince ve sonrasında elde ettiğimiz veriler, FKE'nin de FKE'ye ek olarak uyguladığımız orta şiddetteki AE programının da RRMS'li bireylerde semptomlarda herhangi bir kötüleşmeye sebep olmaksızın nörofizyolojik ve fonksiyonellik verilerinde iyileşme sağladığı saptandı. Çalışma sonuçlarımız, her iki fizyoterapi ve rehabilitasyon programının da RRMS'li bireylerde güvenli ve etkili programlar olduğunu kanıtlamaktadır.
- Çalışmamızda hem FKE'nin hem de FKE'ye ek olarak uygulanan AE'nin gerek nörofizyolojik gerekse de fonksiyonellik üzerine etkileri aynı anda incelendi. Böylelikle elde edilen fizyolojik etkilerin RRMS'li bireylerin aktivite ve katılım düzeyinin belirteci olan fonksiyonellik ile yansımaları incelenebildi. Böylelikle çalışmamızda uyguladığımız fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarının etkinliği çok yönlü olarak ele alındı.
- Planlama açısından GEDÖ değerlerine göre tabakalı randomizasyon yapılmasının yanı sıra fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarını uygulama

öncesi nörofizyolojik ve fonksiyonel değerleri açısından grupların benzer olması, çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini arttırmaktadır.

- Kullandığımız test ve anketlerin MS'te geçerli ve güvenilir olması ve birçok değerlendirmenin nicel sonuçlar vermesi çalışma sonuçlarının güvenilirliğini olumlu yönde etkilemektedir.
- Çalışmamız, RRMS'li bireylerde FKE-AE'nin İrisin hormonu düzeyine etkisinin incelemesi bakımından literatürde öncü bir çalışmadır.

6. SONUÇLAR

RRMS'li bireylerde FKE'ye ilave olarak AE uygulamasının nörofizyolojik değerler (VO_{2maks} , KH, motor ve duyu siniri iletim hızı, F yanıtı, H refleksi, İrisin hormon düzeyleri) ve fonksiyonellik (ince el becerileri, yürüyüş kapasitesi, bilişsel fonksiyon ve ataksi, yorgunluk ve depresyon düzeyi ile yaşam kalitesi) üzerine etkisini araştırılmak amacıyla yaptığımız çalışma sonucunda aşağıdaki sonuçla elde edilmiştir.

- 1) FKE programı da FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan 5 dk ısınma 20 dk yüklenme ve 5 dk soğumadan oluşan ve VO_{2maks} 'ın %50 - 60 şiddetinde uygulanan AE programı da RRMS'li bireylerde semptomları artırmadan nörofizyolojik ve fonksiyonellik verilerinde iyileşme sağlamak amacıyla uygulanabilecek olan güvenli fizyoterapi ve rehabilitasyon protokolleridir.
- 2) FKE programı da FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan 5 dk ısınma 20 dk yüklenme ve 5 dk soğumadan oluşan ve VO_{2maks} 'ın %50 - 60 şiddetinde uygulanan AE programı da RRMS'li bireylerde semptomları artırmadan nörofizyolojik ve fonksiyonellik verilerinde iyileşme sağlayabilen etkin fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarıdır.
- 3) FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan orta şiddetteki AE programı, İrisin hormonu seviyesini, aerobik kapasiteyi ve dakika ventilasyonunu artırarak RRMS'li bireylerde kalbin iş yükünü arttırmadan aerobik kapasitelerinin geliştirilmesini sağlayabilir.
- 4) Hem FKE programı hem de FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan orta şiddetteki AE programı RRMS'li bireylerin motor ve duyu sinir ileti hızlarında herhangi bir kötüleşmeye sebep olmaz.
- 5) Egzersiz protokollerinin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkileri, VO_{2maks} 'ın yanı sıra serum İrisin hormon düzeyi ile de objektif olarak gösterilebilir. Egzersiz etkinliğini değerlendirmek için birçok yöntem olsa da egzersiz ile indüklendiği ispatlanan İrisin hormonunun, hem objektif olması hem de fizyolojik süreçleri içermesi açısından değerli bir değerlendirme yaklaşım olabilir. RRMS'li

bireylerde egzersizin etkinliğini tespit etmede İrisin hormon düzeyini prediktif bir değer olarak kullanmak inovatif bir yaklaşım olarak kabul edilebilir.

- 6) Hem FKE programı hem de FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan orta şiddetteki AE programı, ince el becerisi (9DPT), yürüyüş kapasitesi (25AYT) ve bilişsel fonksiyon (PASAT-3) düzeylerinde gelişme, duruş/yürüyüş ve kinetik ataksi (ADDÖ) şiddetinde azalma ve emosyonel durumunda (BDÖ) iyileşme sağlayarak RRMS'li bireylerin fonksiyonellik seviyelerinde gelişme sağlayabilir.
- 7) FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan orta şiddetteki AE programı, yorgunluk durumu (YEÖ) ve yaşam kalitesi (LMSYKÖ) düzeylerinde de iyileşmeler sağlayarak RRMS'li bireylerin fonksiyonellik seviyelerindeki gelişmelere önemli katkı sağlayabilir.
- 8) FKE'nin ve özellikle de FKE yaklaşımına ek olarak uygulanan AE programının nörofizyolojik ve fonksiyonellik üzerine etkilerini genelleştirebilmek ve literatüre standardize protokollerin geliştirilmesinde katkıda bulunmak için farklı MS tiplerinin de dâhil edildiği, farklı şiddetteki protokollerin etkilerinin incelendiği ve uzun dönem takiplerin gerçekleştirildiği ileriki çalışmalar gereklidir.

7. KAYNAKLAR

- Adnan Al-Araji M, Oger J. Multiple sclerosis for the practicing neurologist. **Demos Medical Publishing**, New York, 2006, s.11.
- Afrasiabifar A, Karami F, Najafi Doulatabad S. Comparing the effect of Cawthorne–Cooksey and Frenkel exercises on balance in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. **Clin Rehabil** 2018; 32(1): 57-65.
- Akbiyik DI, Sumbuloglu V, Guney Z, Armutlu K, Korkmaz N, Keser I, Yuksel MM, Karabudak R. The validity and test-retest reliability of the Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life scale in Turkish patients. **Int J Rehabil Res** 2009; 32(2): 162-6.
- Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of multiple sclerosis in the middle Black Sea region of Turkey and demographic characteristics of patients. **Noro Psikiyatr Ars** 2017; 54(1): 11-14.
- Altıntaş A. Multipl sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi. **Türkiye Klinikleri Nöroloji-Özel Konular** 2009; 2(2): 1-8.
- Anlar O, Tombul T, Kisli M. Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. **Electromyogr Clin Neurophysiol** 2003; 43(6): 349-351.
- Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. **Neurorehabil Neural Repair** 2001; 15(3): 203-211.
- Armutlu K, Keser İ, Korkmaz N, Akbiyik Dİ, Sümbüloğlu V, Güney Z, Karabudak R. Psychometric study of Turkish version of Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. **J Neurol Sci** 2007; 255(1-2): 64-68.
- Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. **Mult Scler Int** 2014; 798285.
- Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung H-P, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. **JAMA Neurol** 2014; 71(3): 306-314.
- Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management. **Neurophysiol Clin** 2017; 47(2): 139-171.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin İ, Gungor O, Gurel A, Ögetürk M, Dabak Ö. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. **Peptides** 2014; 52: 68-73.
- Ayromlou H, Mohammad-Khanli H, Yazdchi-Marandi M, Rikhtegar R, Zarrintan S, Golzari SE, Ghabili K. Electrodiagnostic evaluation of peripheral nervous system changes in patients with multiple sclerosis. **Malays J Med Sci** 2013; 20(4): 32-38.

Baquet L, Hasselmann H, Patra S, Stellmann J, Vettorazzi E, Engel A, Rosenkranz S, Poettgen J, Gold S, Schulz K, Heesen C. Short-term aerobic training does not improve memory functioning in relapsing remitting multiple sclerosis – a randomized controlled trial. *PeerJ* 2018; 12;6:e6037.

Barbuto S, Martelli D, Omofuma IB, Lee N, Kuo SH, Agrawal S, Lee S, O'Dell M, Stein J. Phase I randomized single-blinded controlled study investigating the potential benefit of aerobic exercise in degenerative cerebellar disease. *Clin Rehabil* 2020; 34(5): 584-594.

Barclay A, Paul L, MacFarlane N, McFadyen A. The effect of cycling using active-passive trainers on spasticity, cardiovascular fitness, function and quality of life in people with moderate to severe Multiple Sclerosis (MS); a feasibility study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 34: 128-134.

Barry A, Cronin O, Ryan AM, Sweeney B, O'Toole O, Allen AP, Clarke G, O'Halloran KD, Downer EJ. Impact of short-term cycle ergometer training on quality of life, cognition and depressive symptomatology in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Neurol Sci* 2018; 39(3): 461-469.

Benazzouz A, Guilal R, Amirouche F, Slimane ZEH. EMG Feature Selection for Diagnosis of Neuromuscular Disorders. *2019 International Conference on Networking and Advanced Systems (ICNAS)*, Annaba, Algeria, 2019; p.1-5.

Betts L. Dynamic movement lycra orthosis in multiple sclerosis. *British J. of Neuroscience Nursing* 2015; 11(2): 60-64.

Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. *Güneş Tıp Kitabevleri*, Ankara, 2016.

Boonstra FM, Noffs G, Perera T, Jokubaitis VG, Vogel AP, Moffat BA, Butzkueven H, Evans A, van der Walt A, Kolbe SC. Functional neuroplasticity in response to cerebello-thalamic injury underpins the clinical presentation of tremor in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26(6): 696-705.

Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006; 27(1): 17-21.

Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 11: 481: 463.

Braddom RL. Physical medicine and rehabilitation e-book. *Elsevier Health Sciences*, Philadelphia, 2010, s.1233-1252.

Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 2010; 33(8): 1061-1067.

Briken S, Gold S, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, Ketels G, Schulz K, Heesen C. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler* 2014; 20(3): 382-390.

Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, Hellweg R, Pless O, Schulz K-H, Gold SM. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2016; 15(299): 53-58.

Brondino N, Rocchetti M, Fusar-Poli L, Codrons E, Correale L, Vandoni M, Barbui C, Politi P. A systematic review of cognitive effects of exercise in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135(4): 285-295.

Brown RH, Ropper AH, Adams RD, Victor M. Adams and Victor's principles of neurology. *McGraw-Hill Companies*, New York, 2014.

Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **Lancet** 2017; 389(10076): 1336-1346.

Buschbacher RM. Normal range for H-reflex recording from the calf muscles. **Am J Phys Med Rehabil** 1999; 78(6 Suppl): 75-79.

Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. **Am Fam Physician** 2004; 70(10): 1935-1944.

Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, Miller L, McFadyen A, Paul L. Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. **Arch Phys Med Rehabil** 2016; 97(1): 141-151.e143.

Canning KL, Hicks AL. Benefits of adhering to the Canadian physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis beyond aerobic fitness and strength. **Int J MS Care** 2020; 22(1): 15-21.

Cantrell GS, Lantis DJ, Bemben MG, Black CD, Larson DJ, Pardo G, Fjeldstad-Pardo C, Larson RD. Relationship between soleus H-reflex asymmetry and postural control in multiple sclerosis. **Disabil Rehabil** 2020; 11: 1-7.

Carr JH, Shepherd RB. Neurological Rehabilitation: optimizing motor performance. **Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier**, Edinburgh, 2010.

Carter A, Daley A, Humphreys L, Snowdon N, Woodroffe N, Petty J, Roalfe A, Tosh J, Sharrack B, Saxton J. Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. **Mult Scler** 2014; 20(8): 1112-1122.

Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, Güldiken B, Özkan H, Yılmaz H, Saip S, Kuşçu D, Sütlas N, Ağaoğlu J, Utku U, Siva A. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Metropolitan Area of Edirne City, Turkey. **Balkan Med J** 2011; 28: 193-196.

Korkmaz-Cetisli N, Kirdi N, Temucin CM, Armutlu K, Yakut Y, Karabudak R. Improvement of muscle strength and fatigue with high voltage pulsed galvanic stimulation in multiple sclerosis patients--a non-randomized controlled trial. **J Pak Med Assoc** 2011; 61(8): 736-743.

Korkmaz-Cetisli N, Bir LS, Baskan E, Can T, Cabuk T. The Cognitive Dysfunctions Of Multiple Sclerosis: Do We Face From The Early Terms?. **Pak J Med Sci** 2010; 26(3): 623-628.

Chataway J, De Angelis F, Connick P, Parker RA, Plantone D, Doshi A, John N, Stutters J, MacManus D, Carrasco FP. Efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis (MS-SMART): a phase 2b, multiarm, double-blind, randomised placebo-controlled trial. **Lancet Neurol** 2020; 19(3): 214-225.

Ciotti JR, Sanders N, Salter A, Berger JR, Cross AH, Chahin S. Clinical instrument to retrospectively capture levels of EDSS. **Mult Scler Relat Disord** 2020; 39: 101884.

Cleland BT, Ingraham BA, Pitluck MC, Woo D, Ng AV. Reliability and validity of Ratings of Perceived Exertion in persons with Multiple Sclerosis. **Arch Phys Med Rehabil** 2016; 97(6): 974-982.

Collao N, Rada I, Francaux M, Deldicque L, Zbinden-Foncea H. Anti-inflammatory effect of exercise mediated by Toll-Like Receptor regulation in innate immune cells – A Review. **Int Rev Immunol** 2020; 39(2): 39-52.

Collett J, Meaney A, Howells K, Dawes H. Acute recovery from exercise in people with multiple sclerosis: an exploratory study on the effect of exercise intensities. **Disabil Rehabil** 2017 39(6): 551-558.

- Cooper MA, Kluding PM, Wright DE. Emerging relationships between exercise, sensory nerves, and neuropathic pain. **Front Neurosci** 2016; 10: 372.
- Correale J, Gaitan M. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection. **Acta Neurol Scand** 2015; 132(199): 46-55.
- Cortés-Martínez A, Matias-Guiu JA, Pytel V, Montero P, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. What is the meaning of PASAT rejection in multiple sclerosis? **Acta Neurol Scand** 2019; 139(6): 559-562.
- Costello F. Vision disturbances in multiple sclerosis. **Semin Neurol** 2016; 36(2):185-95.
- Cotsapas C, Hafler DA. Immune-mediated disease genetics: the shared basis of pathogenesis. **Trends Immunol** 2013; 34(1): 22-26.
- Dalgas U, Ingemann-Hansen T, Stenager E. Physical exercise and MS recommendations. **Int Ms J** 2009; 16(1): 5-11.
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance-and combined training. **Mult Scler** 2008; 14(1): 35-53.
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. **Neurology** 2009; 73(18): 1478-1484.
- Dalgas U, Stenager E. Progressive resistance therapy is not the best way to rehabilitate deficits due to multiple sclerosis: no. **Mult Scler** 2014; 20(2): 141-142.
- Davis SL, Jay O, Wilson TE. Thermoregulatory dysfunction in multiple sclerosis. **Handb Clin Neurol** 2018; 157: 701-714.
- DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE. Physical medicine and rehabilitation: principles and practice. **Lippincott Williams & Wilkins**, Philadelphia, 2005, 1753-1770.
- Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. **Noro Psikiyatrs Ars** 2018; 55(Suppl 1): 66-68.
- Dobson R, Ramagopalan S, Topping J, Smith P, Solanky B, Schmierer K, Chard D, Giovannoni G. A risk score for predicting Multiple Sclerosis. **PLoS One** 2016; 11(11): e0164992.
- Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in Multiple Sclerosis-an integral component of disease management. **EPMA J** 2012; 3(1): 2.
- Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, Zettl UK. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically Isolated Syndromes and acute worsening of Multiple Sclerosis: A retrospective analysis of 90 Patients. **PLoS One** 2015; 10(8): e0134583.
- Ensari I, Motl RW, McAuley E. Structural and construct validity of the Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life scale. **Qual Life Res** 2016; 25(6): 1605-1611.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. **Mult Scler** 17: 1276-1281, 2011.
- Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. **Mult Scler** 2017; 23(5): 711-720.
- Fierro ME, Datta P, Rewers-Felkins K, Smillie CM, Bresnahan A, Baker T, Hale TW. Cyclophosphamide use in multiple sclerosis: levels detected in human milk. **Breastfeed Med** 2019; 14(2): 128-130.

- Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110(2): 435-43.
- Fischer A, Heesen C, Gold SM. Biological outcome measurements for behavioral interventions in multiple sclerosis. *Theor Adv Neurol Disord* 2011; 4(4): 217-229.
- Fisher M, Langbein W, Collins E, Williams K, Corzine L. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007; 47(1): 23-28.
- Ford HL, Gerry E, Tennant A, Whalley D, Haigh R, Johnson MH. Developing a disease-specific quality of life measure for people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2001; 15(3): 247-258.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942-955.
- Gervasoni E, Cattaneo D, Bertoni R, Grosso C, Bisio A, Rovaris M, Bove M. Effect of arm cycling and task-oriented exercises on fatigue and upper limb performance in multiple sclerosis: a randomized crossover study. *Int J Rehabil Res* 2019; 42(4): 300-308.
- Gobbi E, Carraro A. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Sport Sci Health* 2016; 12: 437-442.
- Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 2010; 10(11): 1415-1419.
- Good N, Carpenter T, Anderson GB, Wilson A, Peel JL, Browning RC, Volckens J. Development and validation of models to predict personal ventilation rate for air pollution research. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29(4): 568-577.
- Graham SL, Klistorner A. Afferent visual pathways in multiple sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45(1): 62-72.
- Grimaldi AE, De Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli SG, Monteleone F, Marfia G, Prosperini L, Galgani S. The influence of physiotherapy intervention on patients with multiple sclerosis-related spasticity treated with nabiximols (THC: CBD oromucosal spray). *PloS One* 2019; 14(7): e0219670.
- Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; 49: 2-10.
- Gullo HL, Fleming J, Bennett S, Shum DHK. Cognitive and physical fatigue are associated with distinct problems in daily functioning, role fulfilment, and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 118-123.
- Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol* 2017; 17(1): 185.
- Hannocks MJ, Zhang X, Gerwien H, Chashchina A, Burmeister M, Korpos E, Song J, Sorokin L. The gelatinases, MMP-2 and MMP-9, as fine tuners of neuroinflammatory processes. *Matrix Biol* 2019; 75-76: 102-113.
- Heine M, Verschuren O, Hoogervorst EL, van Munster E, Hacking HG, Visser-Meily A, Twisk JW, Beckerman H, de Groot V, Kwakkel G. Does aerobic training alleviate fatigue and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Mult Scler* 2017; 23(11): 1517-1526.

Hoque M, Borich M, Sabatier M, Backus D, Kesar T. Effects of downslope walking on Soleus H-reflexes and walking function in individuals with multiple sclerosis: A preliminary study. **NeuroRehabilitation** 2019; 44(4): 587-597.

Ibrahim AA, Küderle A, Gaßner H, Klucken J, Eskofier BM, Kluge F. Inertial sensor-based gait parameters reflect patient-reported fatigue in multiple sclerosis. **J Neuroeng Rehabil** 2020; 17(1): 165.

Incerti CC, Argento O, Nocentini U. "Cognition and behavior in multiple sclerosis" Personality and behavioral problems in multiple sclerosis, Eds. DeLuca J, Sandroff BM. **American Psychological Association**, 2018, s.149–177.

Inoue K, Fujie S, Hasegawa N, Horii N, Sanada K, Hamaoka T, Lemitsu M. aerobic exercise training-induced increase in circulating irisin level is associated with reduced arterial stiffness in obesity. **Appl Physiol Nutr Metab** 2017; 45(7): 715-722.

Isa L, Abubakar A, Rufa'i A, Mukadas A. Blood pressure and heart rate adjustment following acute Frenkel's ambulatory exercise in chronic hemiparetic stroke survivors: a comparative study. **Afr Health Sci** 2014; 14(4): 906-912.

İyigün G, Öksüz S. Fizyoterapi ve rehabilitasyon. **Hipokrat Yayınevi**, Ankara, 2016, sf.191.

Jakimovski D, Guan Y, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Lifestyle-based modifiable risk factors in multiple sclerosis: review of experimental and clinical findings. **Neurodegener Dis Manag** 2019; 9(3): 149-172.

Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon beta for Multiple Sclerosis. **Cold Spring Harb Perspect Med** 2018; 8(11): a032003.

Kara B, Küçük F, Tomruk MS, İdıman E. Different types of exercise in multiple sclerosis: aerobic exercise or pilates, a single-blind clinical study. **J Back Musculoskelet Rehabil** 2017; 30(3): 565-573.

Karakaş S, İrkeç C. Kognitif nörobilimler. **Nobel Tıp Kitabevleri**, İstanbul, 2008.

Karami F, Afrasiabifar A, Doulatabad SN. Comparing the effectiveness of vestibular rehabilitation and Frenkel Exercise on fatigue reduction in patients with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial. **Iran Red Crescent Med J** 2018; 20(12): e68913.

Karapolat H, Durmaz B. Exercise in cardiac rehabilitation/Kardiyak rehabilitasyonda egzersiz. **Anatol J Cardiol** 2008; 8(1): 51-58.

Katch V, McArdle W and Katch F. "Energy expenditure during rest and physical activity." Essentials of Exercise Physiology 4th ed, Eds. McArdle WD, Katch FI, Katch VL, **Lippincott Williams & Wilkins**, Baltimore, 2011, s.237-262.

Keyman EF. Turkey between Europe and Asia. **Europe and Asia beyond East and West**, Routledge, 2006, p.217-228.

Keysman C, Hansen D, Wens I, O. Eijnde B. Impact of high-intensity concurrent training on cardiovascular risk factors in persons with Multiple Sclerosis–pilot study. **Disabil Rehabil** 2019; 41(4): 430-435.

Kielnar R, Mraz M, Mraz M, Oleksy Ł, Dębiec-Bąk A, Chantsoulis M. Evaluation of postural stability based on a front and back stability margin of people with Multiple Sclerosis after rehabilitation. **Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inzynieria Biomedyczna** 2009; 15: 226-229.

Kim JH, Kim DY. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. **Exp Gerontol** 2018; 104: 60-65.

- Klaren RE, Sandroff BM, Fernhall B, Motl RW. Comprehensive Profile of Cardiopulmonary Exercise testing in ambulatory persons with Multiple Sclerosis. **Sports Med** 2016; 46(9): 1365-1379.
- Ko EJ, Chun MH, Kim DY, Kang Y, Lee SJ, Yi JH, Chang MC, Lee SY. Frenkel's exercise on lower limb sensation and balance in subacute ischemic stroke patients with impaired proprioception. **Neurol Asia** 2018; 23(3): 217-224.
- Kohneshin B, Piree M, Matin-Homae H. Aerobic Exercise versus Fluoxetine: The effect on depression and cardiac M2 muscarinic receptors in wistar rats. **Sport Psychol Manage Investigate** 2020; 12(2): 131-144.
- Koseoglu B, Gokkaya N, Ergun U, Inan L, Yesiltepe E. Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with Multiple Sclerosis. **Acta Neurol Scand** 2006; 114(4): 261-267.
- Köseoğlu F. The concept of cardiac rehabilitation. **Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topic**. 2008; 1(3): 1-3.
- Krause A, Lee K, Freyler K, Bühner T, Gollhofer A, Ritzmann R. Whole-body vibration impedes the deterioration of postural control in patients with Multiple Sclerosis. **Mult Scler Relat Disord** 2019; 31:134-140.
- Lahelle A, Øberg G and Normann B. Group dynamics in a group-based, individualized physiotherapy intervention for people with Multiple Sclerosis: A qualitative study. **Physiother Res Int** 2019; e1829.
- Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U. Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in Multiple Sclerosis: A scoping review. **J Neurol Sci** 2017; 373(2017): 307-320.
- Latimer-Cheung AE, Ginis KAM, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, Wheeler G, Persad R, Smith KM. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with Multiple Sclerosis. **Arch Phys Med Rehabil** 2013; 94(9): 1829-1836e7.
- Legroux L, Arbour N. Multiple Sclerosis and T Lymphocytes: An Entangled Story. **J Neuroimmune Pharmacol** 2015; 10(4): 528-46.
- Lin SD, Butler JE, Boswell-Ruys CL, Hoang P, Jarvis T, Gandevia SC, McCaughey EJ. The frequency of bowel and bladder problems in multiple sclerosis and its relation to fatigue: A single centre experience. **PLoS One** 2019; 14(9): e0222731.
- Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, Liu S, Song Y. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Am Heart Assoc** 2015; 4(7): e002014.
- Lombardi G, Musco S, Kessler TM, Marzi VL, Lanciotti M, Del Popolo G. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review. **BJU Int** 2015; 115(6): 47-56.
- Lu H, Zhang CH, Bai WJ, Ren XE, Zhang B, Zhang ZL, Meng FZ, Wang L, Wang ZZ, Wu LZ. Clinical observation of acupuncture plus Frenkel exercises for ataxia after cerebral stroke. **J Acupunct Tuina Sci** 2020; 18(5): 359–366.
- Lublin F, Miller A. "Multiple Sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system." Pocket Companion to Neurology in Clinical Practice 5th ed, **Butterworth-Heinemann Limited**, Philadelphia, 2008, s.1583-1613.
- Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, Aloisi F, Reynolds R. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in Multiple Sclerosis. **Ann Neurol** 2010; 68(4): 477-493.

Manca A, Cereatti A, Bar-On L, Botter A, Della Croce U, Knaflitz M, Maffiuletti NA, Mazzoli D, Merlo A, Roatta S, Turolla A, Deriu F. A Survey on the use and barriers of surface electromyography in neurorehabilitation. *Front Neurol* 2020; 11: 573616.

Martin CL, Tan D, Bragge P, Bialocerkowski A. Effectiveness of physiotherapy for adults with cerebellar dysfunction: a systematic review. *Clin Rehabil* 2009; 23(1): 15-26.

Mathiowetz V. Test-retest reliability and convergent validity of the Fatigue Impact Scale for persons with Multiple Sclerosis. *Am J Occup Ther* 2003; 57(4): 389-95.

McClurg D, Ashe RG, Marshall K, Lowe-Strong AS. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: A randomized pilot study. *NeuroUrol Urodyn* 2006; 25(4): 337-348.

McDonald W, Noseworthy J. Blue books of practical neurology: Multiple Sclerosis. *Elsevier*, Oxford, 2003, s217-302.

Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. 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 Neurol* 2014;14: 58.

Miller A, Lublin F, Coyle PK. Multiple Sclerosis in clinical practice. *CRC Press*, London, 2003.

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4(5): 281-288.

Milo R, Kahana EJA. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5): A387-A394.

Mirza M. The Etiology and the epidemiology of Multiple Sclerosis. *Erciyes Med J* 2002; 24(1): 40-47.

Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Hayakawa S, Sawai S, Hattori T. Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(8): 1829-1833.

Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine* 2017; 57(2): 262-271.

Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96-120.

Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(2): 161-168.

Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(5): 704-710.

Motl RW, Gosney J. Effect of exercise training on quality of life in Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008; 14(1): 129-135.

- Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and Multiple Sclerosis: a meta-analysis. **Mult Scler** 2005; 11(4): 459-463.
- Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, Feys P, Thompson AJ. Exercise in patients with Multiple Sclerosis. **Lancet Neurol** 2017; 16(10): 848-856.
- Motl RW, Smith DC, Elliott J, Weikert M, Dlugonski D, Sosnoff JJ. Combined training improves walking mobility in persons with significant disability from Multiple Sclerosis: A Pilot Study. **J Neurol Phys Ther** 2012; 36(1): 32-37.
- Motl RW, Snook EM, Hinkle ML, McAuley E. Effect of acute leg cycling on the soleus H-reflex and modified Ashworth scale scores in individuals with Multiple Sclerosis. **Neurosci Lett** 2006; 406(3): 289-292.
- Navikas V, Link H. Cytokines and the pathogenesis of Multiple Sclerosis. **J Neurosci Res** 1996; 45(4): 322-333.
- Nevin MS, Moshera HD, Habiba ZS, Ahmed S. Effect of task oriented approach on balance in ataxic Multiple Sclerosis patients. **Med. J. Cairo Univ** 2019; 87(7): 4789-4794.
- Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis risk factors and pathogenesis. **Continuum (Minneapolis)** 2019; 25(3): 596-610.
- Oğuz H. "Tıbbi Rehabilitasyon" Multiple Skleroz, **Nobel Tıp Kitabevi**, Ankara, 2015, s.479-496.
- Oikonen M, Laaksonen M, Aalto V, Ilonen J, Salonen R, Erälinna J-P, Panelius M, Salmi A. Temporal relationship between environmental influenza A and Epstein-Barr viral infections and high Multiple Sclerosis relapse occurrence. **Mult Scler** 2011; 17(6): 672-680.
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, Keegan BM, Donlon S, Hua le H, Vidal-Jordana A, Montalban X, Rovira A, Tintoré M, Amato MP, Brochet B, de Seze J, Brassat D, Vermersch P, De Stefano N, Sormani MP, Pelletier D, Lebrun C. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. **PLoS One** 2014; 9(3): e90509.
- Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for Multiple Sclerosis. **Nat Rev Neurol** 2017; 13(1): 25-36.
- Orban A, Garg B, Sammi MK, Bourdette DN, Rooney WD, Kuehl K, Spain RI. Effect of High-Intensity exercise on Multiple Sclerosis function and phosphorous magnetic resonance spectroscopy outcomes. **Med Sci Sports Exerc** 2019; 51(7): 1380-1386.
- Öz HS, Öz F. The coping methods for stress of Multiple Sclerosis patients and the related psychiatric symptoms. **J Psychiatr Nurs** 2019; 10(4).
- Özakbaş S. Multipl Sklerozda semptomatik tedavi. **Noro Psikiyatrisi** 2011; 48.
- Özdemir L, Aşiret GD. A holistic look at patients with Multiple Sclerosis: focusing on social life, household and employment issues. **Turk J Phys Med Rehabil** 2011; 57(1): 19-24.
- Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Eldemir K, Apaydin Y, Yazici G, Irkeç C. Combined exercise training improves cognitive functions in Multiple Sclerosis patients with cognitive impairment: A single-blinded randomized controlled trial. **Mult Scler Relat Disord** 2020; 45: 102419.
- Pakdel M, Karin Hedström A, Bidkhorri M, Hadei M, Kazemi Moghaddam V, Sarmadi M, Zohdi S, Marufi N. Do socioeconomic factors affect the prevalence of Multiple Sclerosis in Iran? **Acta Neurol Scand** 2019; 140(5): 328-335.

- Pereira M, Swash M, de Carvalho M. Immobility and F-waves: Impact on lower motor neuron excitability. **Muscle Nerve** 2020; 61(4): 480-484.
- Piepoli MF. Exercise tolerance measurements in pulmonary vascular diseases and chronic heart failure. **Respiration** 2009;77(3): 241-251.
- Pilutti LA, Lelli DA, Paulseth JE, Crome M, Jiang S, Rathbone MP, Hicks AL. Effects of 12 weeks of supported treadmill training on functional ability and quality of life in progressive Multiple Sclerosis: a pilot study. **Arch Phys Med Rehabil** 2011; 92(1): 31-36.
- Pinheiro DS, Manzano GM, Nóbrega JA. Reproducibility in nerve conduction studies and F-wave analysis. **Clin Neurophysiol** 2008; 119(9): 2070-2073.
- Pirko I, Rodriguez M. Pulsed intravenous methylprednisolone therapy in progressive Multiple Sclerosis: need for a controlled trial. **Arch Neurol** 2004; 61(7): 1148-1149.
- Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. Subclinical lesions of peripheral nervous system in Multiple Sclerosis patients. **Neurol Neurochir Pol** 2004; 38(4): 257-264.
- Pollock ML, Gaesser G, Butcher JD, Després JP, Dishman RK, Franklin BA, Garber CE. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. **Med Sci Sports Exerc** 1998; 30(6): 975-991.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann Neurol** 1983; 13(3): 227-231.
- Price SE. Multiple Sclerosis: diagnostic issues and modern management. **Br Ir Orthopt J** 2009; 6.
- Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple Sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. **Lancet Neurol** 2010; 9(7): 727-739.
- Rampichini S, Gervasoni E, Cattaneo D, Rovaris M, Grosso C, Maggioni MA, Merati G. Impaired heart rate recovery after sub-maximal physical exercise in people with Multiple Sclerosis. **Mult Scler Relat Disord** 2020; 40: 101960.
- Rasova K, Feys P, Henze T, van Tongeren H, Cattaneo D, Jonsdottir J, Herbenova A. Emerging evidence-based physical rehabilitation for Multiple Sclerosis-Towards an inventory of current content across Europe. **Health Qual Life Outcomes** 2010; 8: 1-6.
- Riccitelli GC, Pagani E, Meani A, Valsasina P, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Cognitive impairment in benign Multiple Sclerosis: a multiparametric structural and functional MRI study. **J Neurol**. 2020 Jul 2.
- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for Multiple Sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev** 2005; 1: CD003980.
- Rodríguez-Díaz JC, Velázquez-Pérez L, Rodríguez Labrada R. Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: A 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial. **Mov Disord** 2018; 33(9): 1481-1487.
- Romberg A, Virtanen A, Ruutinen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in Multiple Sclerosis. **J Neurol** 2005; 252(7): 839-845.
- Rooney S, Riemenschneider M, Dalgas U, Jørgensen M-LK, Michelsen A-S, Brønd JC, Hvid LG. Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in patients with Multiple Sclerosis independent of disease severity. **Disabil Rehabil** 2019; 1-8.

- Rosso M and Chitnis T. Association between cigarette smoking and Multiple Sclerosis: A review. **JAMA Neurol** 2020; 77(2): 245-253.
- Rottoli M, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V. Pathophysiology, assessment and management of Multiple Sclerosis fatigue: an update. **Expert Rev Neurother** 2017; 17(4): 373-379.
- Rouhi F, Mohammadpour Z, Noureini SK, Abbastabar H, Harirchian MH, Bitarafan S. The effects and side effects of laquinimod for the treatment of Multiple Sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Eur J Clin Pharmacol** 2020; 76(5): 611-612.
- Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Severo M, Patti F, Cilia S, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Trojano M, Viterbo RG, Amato MP. Age and disability drive cognitive impairment in Multiple Sclerosis across disease subtypes. **Mult Scler** 2017; 23(9): 1258-1267.
- Rusz J, Vaneckova M, Benova B, Tykalova T, Novotny M, Ruzickova H, Uher T, Andelova M, Novotna K, Friedova L, Motyl J, Kucerova K, Krasensky J, Horakova D. Brain volumetric correlates of dysarthria in Multiple Sclerosis. **Brain Lang** 2019; 194 :58-64.
- Sacco R, Santangelo G, Stamenova S, Bisecco A, Bonavita S, Lavorgna L, Trojano L, D'Ambrosio A, Tedeschi G, Gallo A. Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in Multiple Sclerosis. **Eur J Neurol** 2016; 23(4): 744-750.
- Sadeghi Bahmani D, Kesselring J, Papadimitriou M, Bansi J, Pühse U, Gerber M, Shaygannejad V, Holsboer-Trachsler E, Brand S. In Patients With Multiple Sclerosis, both objective and subjective sleep, depression, fatigue, and paresthesia improved after 3 weeks of regular exercise. **Front Psychiatry** 2019; 10: 265.
- Sadovnick A, Armstrong H, Rice G, Bulman D, Hashimoto L, Party D, Hashimoto S, Warren S, Hader W, Murrar TJ. A population-based study of Multiple Sclerosis in twins: update. **Ann Neurol** 1993; 33(3): 281-285.
- Sadovnick A, Dymont D, Ebers G, Risch NJ. Evidence for genetic basis of Multiple Sclerosis. **Lancet** 1996; 347(9017): 1728-1730.
- Salcı Y, Fil A, Keklicek H, Çetin B, Armutlu K, Dolgun A, Tuncer A, Karabudak R. Validity and reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) and the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in Multiple Sclerosis patients with ataxia. **Mult Scler Relat Disord** 2017;18:135-140.
- Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of Multiple Sclerosis. **Curr Opin Neurol** 2015; 28(3): 193-205.
- Sandalcidi D. Pelvic floor muscle strengthening using biofeedback for treatment of fecal incontinence in a patient with Multiple Sclerosis. **J Urol Res** 2016; 3(3): 3-6.
- Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampl Y. Peripheral neuropathy in Multiple Sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. **Acta Neurol Scand** 1995; 91(4): 234-238.
- Schmidt S, Wonneberger M. High-intensity interval ergometer training improves aerobic capacity and fatigue in patients with Multiple Sclerosis. **Neurology** 2017; 88(16): P4.031.
- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis. **Ann N Y Acad Sci** 1965; 122: 552-568.

- Schweingruber N, Reichardt SD, Luhder F, Reichardt HM. Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2012; 24(1): 174-182.
- Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathol* 2004; 14(2): 164-174.
- Severijns D, Zijdewind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The assessment of motor fatigability in persons with Multiple Sclerosis: A systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31(5):413-431.
- Sharma R, Sorenson EJ, Ryan CS, Conlee EM, Boon AJ, Laughlin RS. Establishing normal values for F-Wave latencies in diagnosing peripheral neuropathies for the pediatric population. *J Clin Neurophysiol* 2020; 37(1): 68-73.
- Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with Multiple Sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol* 2010; 257(6): 926-936.
- Simpson Jr S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, Dwyer T, Gies P, van der Mei I. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(2): 193-203.
- Siva A. Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018; 36(1): 69-117.
- Smedema SM. An analysis of the relationship of character strengths and quality of life in persons with Multiple Sclerosis. *Qual Life Res* 2020; 29(5): 1259-1270.
- Smith KJ, Hans L. The role of nitric oxide in Multiple Sclerosis. *Lancet Neurology* 2002; 1(4): 232-241.
- Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in Multiple Sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008; 194(1-2): 7-17.
- Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1220-1224.
- Solaro C, Trabucco E, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, Rossi S, Grasso MG, Clemenzi A, Bonavita S, D'Ambrosio A, Patti F, D'Amico E, Cruccu G, Truini A. depressive symptoms correlate with disability and disease course in Multiple Sclerosis patients: An Italian multi-center study using the Beck Depression Inventory. *PLoS One* 2016; 11(9): e0160261.
- Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25(3): 611-635.
- Sonoo M. Far-field potentials in the compound muscle action potential. *Muscle Nerve* 2020; 61(3): 271-279.
- Soumyashree S, Kaur J. Effect of inspiratory muscle training (IMT) on aerobic capacity, respiratory muscle strength and rate of perceived exertion in paraplegics. *J Spinal Cord Med* 2020; 43(1): 53-59.
- Soyuer F. Serebellar rehabilitasyon. *Van Tıp Dergisi* 2003; 10(3): 76-82.
- Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013; 10(1): 77-88.
- Subei AM, Ontaneda D. Risk mitigation strategies for adverse reactions associated with the disease-modifying drugs in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2015; 29(9): 759-771.

Swank C, Thompson M, Medley A. Aerobic exercise in people with Multiple Sclerosis. **Int J MS Care** 2013; 15(3): 138-145.

Tanguy Melac A, Mariotti C, Filipovic Pierucci A, Giunti P, Arpa J, Boesch S, Klopstock T, Müller vom Hagen J, Klockgether T, Bürk K, Schulz JB, Reetz K, Pandolfo M, Durr A, Tezenas du Montcel S. Friedreich and dominant ataxias: quantitative differences in cerebellar dysfunction measurements. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2018; 89(6): 559-565.

Taniguchi S, Kimura J, Yamada T, Ichikawa H, Hara M, Fujisawa R, Shimizu H, Tani T. Effect of motion imagery to counter rest-induced suppression of F-wave as a measure of anterior horn cell excitability. **Clin Neurophysiol** 2008; 119(6): 1346-1352.

Thakker RH, Kulkarni P. Effectiveness of Frenkel's Exercise on Reaction Time. **Indian J Physiother Occup Ther** 2017; 11(4): 74-77.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **Lancet Neurol** 2018; 17(2): 162-173.

Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple Sclerosis. **Lancet** 2018; 391(10130): 1622-1636.

Thompson SA, Jones JL, Cox AL, Compston DA, Coles AJ. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of Multiple Sclerosis. **J Clin Immunol** 2010; 30(1): 99-105.

Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. **J Neurol Sci** 2009; 286(1-2): 35-39.

Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. **Lancet Neurol** 2014; 13(1): 83-99.

Tsang BK, Macdonell R. Multiple Sclerosis: diagnosis, management and prognosis. **Aust Fam Physician** 2011; 40(12): 948-955.

Tudor KI, Eames S, Haslam C, Chataway J, Liechti MD, Panicker JN. Identifying barriers to help-seeking for sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. **J Neurol** 2018; 265(12): 2789-2802.

Ustinova KI, Chernikova LA, Dull A, Perkins J. Physical therapy for correcting postural and coordination deficits in patients with mild-to-moderate traumatic brain injury. **Physiother Theory Pract** 2015; 31(1): 1-7.

Vafaenasab MR, Amiri A, Morowatisharifabad MA, Namayande SM, Abbaszade TH. Comparative study of balance exercises (Frenkel) and aerobic exercises (walking) on improving balance in the elderly. **Elder Health J** 2018; 4(2): 43-48.

Valè N, Gandolfi M, Mazzoleni S, Battini E, Dimitrova EK, Gajofatto A, Ferraro F, Castelli M, Camin M, Filippetti M, De Paoli C, Picelli A, Corradi J, Chemello E, Waldner A, Saltuari L, Smania N. Characterization of upper limb impairments at body function, activity, and participation in persons With Multiple Sclerosis by behavioral and EMG assessment: A cross-sectional study. **Front Neurol** 2020; 10: 1395.

Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and Multiple Sclerosis pathology. **Trends Mol Med** 2019; 25(2): 112-123.

Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. **Biol Sex Differ** 2011; 2(1): 1.

Wang G, Marrie RA, Fox RJ, Tyry T, Cofield SS, Cutter GR, Salter A. Treatment satisfaction and bothersome bladder, bowel, sexual symptoms in multiple sclerosis. **Mult Scler Relat Disord** 2018; 20: 16-21.

Waubant E, Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of Multiple Sclerosis: The 2013 revisions. **Neurology** 2014; 83(3): 278-286.

Weissert R. The immune pathogenesis of Multiple Sclerosis. **J Neuroimmune Pharmacol** 2013; 8(4): 857-66.

Wilkins A. Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis. **Front Neurol** 2017; 8: 312.

Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in Multiple Sclerosis. **Nat Rev Neurol** 2016; 12(4): 217-233.

Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. **Cell Metab** 2013; 18(5): 649-659.

Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, Langdon D, Dalgas U, Kesselring J, Bansi J. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with Multiple Sclerosis: A randomized controlled trial. **Mult Scler** 2018; 24(12): 1635-1644.

8. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Elazığ'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Elazığ'da tamamladı. Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu'ndan 2013 yılında mezun oldu. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD Fizyoterapi ve Rehabilitasyon yüksek lisans programından 2017 yılında bilim uzmanı unvanıyla mezun oldu. 2017 yılında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD Fizyoterapi ve Rehabilitasyon doktora programına başladı. 2013 - 2017 yılları arasında Muğla'da Özel Hastanede fizyoterapist olarak çalıştı. 2018 yılının Şubat ayından bu yana Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde öğretim görevlisi unvanıyla çalışmaktadır. Nörolojik rehabilitasyon, geriatrik rehabilitasyon ve kardiyopulmoner alanlarında çalışmalarına devam etmektedir. İlgili alanı Multiple Skleroz'da fizyoterapi ve rehabilitasyondur.

9. EKLER

Ek-1. The effect of additional neuromuscular electrical stimulation applied to erector spinae muscles on functional capacity, balance and mobility in post-stroke patients

NeuroRehabilitation 47 (2020) 181–189
DOI:10.3233/NRE-203114
IOS Press

181

The effect of additional neuromuscular electrical stimulation applied to erector spinae muscles on functional capacity, balance and mobility in post-stroke patients

Furkan Bilek^{a,*}, Gulnihal Deniz^b, Zubeyde Ercan^a, Nilufer Cetisli Korkmaz^c and Gokhan Alkan^d

^aDepartment of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Science, University of Firat, Elazig, Turkey

^bDepartment of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Firat, Elazig, Turkey

^cSchool of Physiotherapy and Rehabilitation, University of Pamukkale, Denizli, Turkey

^dDepartment of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Firat, Elazig, Turkey

Abstract.

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the effects of neuromuscular electric stimulation applied to the erector spinae on balance, motor function and functional capacity in patients with stroke in a randomized controlled trial.

METHODS: Sixty patients with stroke were recruited and randomly distributed into two groups: control group and neuromuscular electric stimulation group. All participants underwent conventional physical therapy five times a week for six weeks. The neuromuscular electric stimulation group received additional electrical stimulation. Outcome measures were evaluated with Brunel Balance Assessment, Stroke Rehabilitation Movement Assessment, Functional Ambulation Classification, Adapted Patient Evaluation and Conference System, Postural Assessment Scale for Stroke patients, Short Form-36, and Minimental State Examination scales.

RESULTS: Significant differences were observed in all scores at the end of the study in both groups. Postural Assessment Scale for Stroke patients and Stroke Rehabilitation Movement Assessment scores were higher in the neuromuscular electric stimulation group compared to the control group ($p < 0.05$). All the other scores were not statistically significant.

CONCLUSION: It is recommended to evaluate and treat trunk muscle, which is usually neglected in treatment, and to consider the combination of conventional treatment and neuromuscular electric stimulation when designing an ideal rehabilitation program.

Keywords: Neuromuscular electrical stimulation, erector spinae, stroke, functional capacity, balance, mobility

1. Introduction

Stroke is a serious global health problem resulting in a high rate of disability, mortality and morbidity. Stroke patients generally have neurological problems

and complications such as motor weakness, spasticity, dysphagia, balance disorders, speech difficulties, depression and cognitive disorders (Harvey, Roth & Yu, 2007; Delisa, Gans & Walsh, 2005). Hemiparesis, which is characterized by weakness on one side of the body, is frequently seen in stroke patients, resulting in impaired muscle function and reduced mobility. These effects of stroke may lead to major problems leading to muscle atrophy, loss of strength and impaired ability to participate in daily living

*Address for correspondence: Furkan Bilek, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Science, University of Firat, Elazig, Postal code: 23119, Turkey. Tel.: +90 424 2370000/4592; Fax: +90 424 2379138; E-mail: fzt.furkanbilek@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-1567-7201.

activities (Mayo, Wood-Dauphinee, Côte, Durcan, & Carlton, 2002; Kelly-Hayes et al., 2003). Voluntary resistance training after stroke is included in physical rehabilitation programs to increase muscle strength and function, but these individuals have little or no ability to voluntarily contract their muscles. Neuromuscular electric stimulation (NMES) is one of the therapeutic methods commonly used in post-stroke rehabilitation to stimulate muscle contraction (Mettler, Bennett, Doucet & Magee, 2017). NMES is a method that uses electrical current pulses to stimulate motor nerves and muscles. It has been shown to be effective in preventing muscle atrophy, decreasing spasticity, increasing muscle strength and facilitating functional movement improvement (Chae et al., 1998; Knutson, Fu, Sheffler & Chae, 2015). There are many factors affecting functional independence in the post-stroke period and trunk control and balance play an important role among them (Monaco, Trucco, Di Monaco, Tappero & Cavanna, 2010). Stroke patients generally have difficulties in maintaining balance, posture disorders, head and trunk misalignment and asymmetry in weight distribution in all periods after stroke (Karatas, Çetin, Bayramoglu & Dilek, 2004). Despite evidence showing the importance of trunk control performance after stroke, strengthening of the trunk muscles is often neglected, and the focus of studies is usually on the weakness of the extremities (Moreland & Thomson, 1994; Van Der Lee et al. 2011). Trunk muscles have a supportive role in many balance activities by stabilizing proximal body parts in patients with stroke. Erector spinae (ES) is an axial trunk muscle that receives bilateral input and is responsible for trunk extension and trunk stabilization. These muscles play a very important role in the dynamic control of the lumbar spine, as well as they control the segmental movement by creating compressive force in the spine and producing trunk extension when contracted bilaterally. Studies have reported that trunk muscle strength decreases in stroke patients compared to healthy controls (Tanaka, Hachisuka & Ogata, 1997; Tanaka, Hachisuka & Ogata, 1998), and that trunk exercises improve trunk control performance in these patients (Cabanas-Valdes, Cuchi & Bagur-Calafat, 2013). In addition, NMES applied to the trunk muscles was effective in improving trunk control in patients with acute and subacute hemiparetic stroke (Kim, Chun, Kang & Ahn, 2009). However, not much is known about the relationship of trunk muscle performance with balance, mobility, functional capacity and cognitive functions.

The aim of this study was to investigate the contribution of NMES to ES muscles, which is one of the important core muscles, in hemiparetic stroke patients on trunk control, mobility, balance, cognitive functions and functional status. The results of this comprehensive study will have clinical importance in the planning of an ideal rehabilitation program for the treatment of stroke patients.

2. Materials and methods

This was a double-blind randomized controlled trial. Patients were blinded to the intervention and the evaluator was also blinded to all groups. Patients were randomized within pairs to either the experimental (NMES) group ($n = 30$) or control group ($n = 30$). A computer random allocation was used to randomly allocate the subjects to a group.

2.1. Participants

Our double-blind randomized controlled trial was approved by the local ethics committee. All patients gave their informed consent to take part in the study.

We recruited 60 hemiparetic patients from the Training and Research Hospital between February 2019 and September 2019. Gender, age, side of paralysis, diagnosis, body weight, height, dominant hand, body mass index (BMI), stroke etiology, time post-stroke, family history, medical history, anamnesis, drug therapy, use of assistive devices, occupational and educational status were investigated in each patient. Both groups participated in a conventional rehabilitation program. However, patients assigned to the NMES group received additional electric stimulation treatment.

The inclusion criteria for the study were: (1) Hemiplegia or hemiparesis due to the first history of cerebrovascular disease (CVD); (2) At least three months after CVD; (3) Minimental State Examination score ≥ 15 . The exclusion criteria for the study were: (1) Patients with ataxia, dystonia or dyskinesia; (2) Patients who were impaired deep sense; (3) Patients with a detection disorder and dementia; (4) Patients with bilateral hemiplegia; (5) Patients with implanted pacemakers or defibrillators.

2.2. Interventions

All patients participated in the same conventional stroke rehabilitation program consisting of 45 min-

utes of treatment a day, five times a week for six weeks (30 sessions). Patients assigned to the NMES group received additional NMES over the ES muscles 20 min session/day, five days/week, for six weeks. The conventional therapy programs were patient-specific and consisted mainly of physiotherapy, such as neurodevelopmental facilitation techniques, passive mobilization, occupational therapy, postural control exercises, stretching and range-of-motion exercises for the hemiparetic side and balance training.

NMES was delivered using a neuromuscular stimulator device (Chattanooga Intellect Advanced therapy system, DJO, UK). We used four electrodes and arranged them over the thoracic and lumbar ES muscles bilaterally. The stimulation pulse was a symmetrical biphasic waveform with a pulse width of 400 μ s and frequency of 50 Hz. The intensity of electrical current was adjusted to the maximum level in which patients felt muscle contraction without pain or discomfort. In cases where contraction was reduced, the current was increased and contraction was obtained with the same quality, but not strong enough to spread muscles other than the target muscles. These muscles have been selected because they contribute significantly to the stability of the trunk during balance disruptions.

2.3. Outcome measures

The outcome measurements were assessed shortly before and six weeks after the interventions. Within- and between group changes were evaluated for the subscales of each measure by calculating the difference in 95% confidence intervals (CI). These parameters were static and dynamic balance, motor function, postural control, cognitive functions, ambulation status, quality of life and activities of daily living as measured by the following scales:

Brunel Balance Assessment (BBA): This assessment was developed to evaluate the balance efficiency of rehabilitation approaches in stroke patients. It consists of a series of functional performance tests ranging from supported sitting and standing balance to stepping (Tyson & DeSouza, 2004).

Stroke Rehabilitation Movement Assessment (STREAM): This scale was developed to assess the improvement of voluntary movements and basic mobility in post-stroke lying, sitting and standing positions (Daley, 1996).

Functional Ambulation Classification (FAC): The test was developed by Massachusetts General Hospital and categorizes the ambulation status. The test evaluates the level of dependency during walking. The grades range from 0 to 5 (Holden, Gill, Magliozzi, Nathan & Piehl-Baker, 1984).

Adapted Patient Evaluation and Conference System (APECS): APECS assesses the patient's ambulation, functional status, body balance, and assistive device (Korner-Bitensky, Mayo, Cabot, Becker & Coopersmith, 1989).

Postural Assessment Scale for Stroke patients (PASS): This scale was used to evaluate postural control and static and dynamic balance of stroke patients (Benaim, Pérennou, Villy, Rousseaux & Pelissier, 1999).

Short Form-36 (SF-36): SF-36 is a widely used scale to assess quality of life. It includes questions that evaluate eight health concepts: general health, physical functioning, pain, role limitation due to physical problems, social functioning, vitality, role limitations due to emotional problems, and mental health. SF-36 was standardized in the range of 0 to 100, with a higher score indicating better health (Anderson, Laubscher & Burns, 1996).

Mini-Mental State Examination (MMSE): This test is used to evaluate cognitive impairment, which consist of scores from different cognitive domains including orientation, comprehension, memory, attention/calculation, visual spatial abilities, and language. Cognitive functions are evaluated with MMSE over a total of 30 points (Wade, 1992).

On all scales, higher scores indicate better performance.

3. Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Values were presented as mean and standard deviation. The non-parametric paired test was used to test for differences between pre- and post-interventions. The Student's *t* test was used to evaluate differences between groups. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

4. Results

The demographic and clinical characteristics of both groups are shown in Table 1. Median age values

of the patients were 62.6 and 51.3 in the control and NMES group, respectively. There were no significant differences between the groups with respect to gender, median age, BMI, and affected side

Table 1
The demographic and clinical characteristics of both groups

Variable	Control group (n = 30)	NMES group (n = 30)
Gender (female/male)	16/14	13/17
Age (yr)	62.6 ± 2.2	51.3 ± 3.7
Affected side (right/left)	12/18	14/16
BMI	28.59 ± 0.5	27.25 ± 0.5
Dominant hand (right/left)	30/0	30/0

BMI; Body mass index; Data were provided as mean ± standard deviation (SD).

ratio ($p > 0.05$). Outcome measures within groups are shown in Table 2. Significant differences were observed in all scores at the end of the study in both groups ($p < 0.05$). PASS scores were 15.7 [95% CI 5, 28] in the control group and 15.17 [95% CI 5, 31] in the NMES group before the treatment. After the treatment PASS scores were 18.97 [95% CI 6, 29] in the control group and 23.9 [95% CI 7, 35] in the NMES group. STREAM scores were 25.7 [95% CI 4, 47] in the control group and 25.63 [95% CI 4, 46] in the NMES group before the treatment. After the treatment STREAM scores were 30 [95% CI 4, 58] in the control group and 39 [95% CI 9, 62] in the NMES group. According to the Student's *t* test, PASS and STREAM scores in NMES groups were

Table 2
Outcome measures within and between groups

Outcome measures	Control group (n = 30)		NMES group (n = 30)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
BBA	7.43 ± 3.9	8.5 ± 3.7 [#]	6.90 ± 4.5	9.97 ± 2.93 [#]
(min-max)	(1-12)	(1-12)	(1-12)	(3-12)
APECS total	11.13 ± 3.6	12.97 ± 3.4 [#]	10.97 ± 3.36	14.47 ± 3.03 [#]
(min-max)	(84-16)	(6-17)	(4-15)	(6-18)
APECS sitting balance	5.33 ± 1.1	6.1 ± 1.09 [#]	5.17 ± 1.2	6.33 ± 0.9 [#]
(min-max)	(2-7)	(3-7)	(3-7)	(4-7)
APECS bed activities	3.9 ± 1.1	4.57 ± 1.1 [#]	4.03 ± 1.1	5.07 ± 0.9 [#]
(min-max)	(2-6)	(2-6)	(1-6)	(2-6)
APECS func. ambulation	1.9 ± 1.6	2.3 ± 1.6 [#]	1.77 ± 1.3	3.07 ± 1.4 [#]
(min-max)	(0-4)	(0-4)	(0-4)	(0-5)
PASS	15.7 ± 8.2	18.97 ± 7.5 [#]	15.17 ± 8.09	23.9 ± 6.8 [#]
(min-max)	(5-28)	(6-29)	(5-31)	(7-35)
SF-36 total	208.41 ± 53.23	260.39 ± 64.6 [#]	196.73 ± 36.19	278.21 ± 65.08 [#]
(min-max)	(102.5-352.5)	(179.5-400.8)	(135-275)	(154.5-421.6)
SF-36 physical function	16.5 ± 23.2	17 ± 24.1	10.5 ± 19.7	23 ± 23.4 [#]
(min-max)	(0-50)	(0-55)	(0-50)	(0-60)
SF-36 physical role	0.8 ± 4.5	5 ± 12.1	0	9.17 ± 16.7 [*]
(min-max)	(0-25)	(0-50)	(0-0)	(0-50)
SF-36 emotional role	4.4 ± 19.04	7.7 ± 20.8	0	8.88 ± 19.4 [*]
(min-max)	(0-100)	(0-100)	(0-0)	(0-67)
SF-36 vitality	27.1 ± 10.5	39.5 ± 5.4 [#]	28.3 ± 8.9	40.67 ± 7.6 [#]
(min-max)	(20-55)	(30-55)	(20-45)	(25-60)
SF-36 mental health	28.1 ± 11.4	41.2 ± 5.6 [#]	30.5 ± 11.2	44 ± 6.2 [#]
(min-max)	(20-60)	(32-60)	(20-56)	(32-60)
SF-36 social functioning	44.7 ± 14.4	49.7 ± 12.7 [*]	45.08 ± 10.01	50 ± 9.8 [*]
(min-max)	(0-67.5)	(12.5-67.5)	(12.5-62.5)	(37.5-75)
SF-36 pain	43.2 ± 13.1	53.5 ± 15 [#]	39.4 ± 12.2	55.17 ± 15.1 [#]
(min-max)	(10-65)	(23-78)	(10-67.5)	(10-78)
SF-36 general health	44.3 ± 7.1	49.1 ± 5.5 [*]	42.6 ± 4.8	47.1 ± 6.9 [*]
(min-max)	(30-65)	(40-65)	(30-50)	(30-60)
FAC	1.93 ± 1.7	2.33 ± 1.5 [*]	1.77 ± 1.3	3.07 ± 1.4 [#]
(min-max)	(0-5)	(0-4)	(0-4)	(0-5)
STREAM	25.73 ± 13.98	30 ± 14.18 [#]	25.63 ± 13.35	39 ± 13.98 [#]
(min-max)	(4-47)	(4-58)	(4-46)	(9-62)
MMSE	20.87 ± 5.3	22.93 ± 5.05 [#]	19.6 ± 7.8	24.10 ± 6.1 [#]
(min-max)	(6-30)	(10-30)	(3-30)	(9-30)

Data were provided as mean ± SD and minimum-maximum values were shown. Values were presented for BBA, Brunel Balance Assessment; APECS, Adapted Patient Evaluation and Conference System; PASS, Postural Assessment Scale for Stroke patients; SF-36, Short Form-36; FAC, Functional Ambulation Classification; STREAM, Stroke Rehabilitation Movement Assessment; MMSE, Minimal State Examination. * $p < 0.05$, # $p < 0.001$.

higher compared to the control group ($p < 0.05$) after treatment. The difference in the APECS, FAC, BBA parameters in NMES groups were slightly higher compared to the control group but were not statistically significant. Total and subscales scores of SF-36 and MMSE scores were not statistically significant between groups.

5. Discussion

The results obtained in this study based on the scales evaluating motor function, balance, ambulation, cognitive function, postural control, and quality of life showed that NMES applied to ES muscles provides additional benefits to conventional treatment. Studies on post-stroke treatment in hemiplegic patients have generally focused on the extremities. The functional importance of rehabilitation including the stimulation of the ES muscles, one of the major core muscles, is not clear. These muscles stabilize the spine and provide stable support to the extremities during various activities. NMES applied to the ES muscles allows patients to achieve a better trunk balance and this leads to more functional improvements (Kim, Chun, Kang & Ahn, 2009). As a matter of fact, the results of our study showed that NMES applied to ES muscles provides additional improvements based on the applied scales.

Restoring trunk muscle function after stroke may improve stability, facilitate retraining of the limb muscles, and help the patient better manage daily living activities. In stroke patients, trunk muscle weakness and impaired trunk functions are common (Karatas, Çetin, Bayramoglu & Dilek, 2004; Tanaka, Hachisuka & Ogata, 1998; Dickstein, Shefi, Marcovitz & Villa, 2004). In the studies of Dickstein et al. (Dickstein, Heffes, Laufer & Ben-Haim, 1999; Dickstein, Sheffi, Haim, Shabtai & Markovici, 2000), electromyographic analysis showed that temporal synchronization between bilateral ES muscles during trunk extension was weaker in hemiplegic patients than in healthy controls. In addition, the cross-sectional diameter of the paravertebral muscles was found to be significantly different between the hemiplegic and non-hemiplegic sides (Tsuji, Liu, Hase, Masakado & Chino, 2003). Although these disorders are well-known, little is known about the effects of trunk muscle rehabilitation on walking, balance, functional capacity and mobility in stroke patients. The aim of this study was to investigate the additional contribution of rehabilitation of the

trunk muscles to balance, mobility and functional capacity. In this study, NMES was applied for six weeks which showed significant beneficial effects on various parameters such as body balance, static and dynamic balance, motor functions, postural control, cognitive functions, ambulation status and quality of life.

Kim et al. (Kim, Chun, Kang & Ahn, 2009) reported that NMES increases trunk stability in acute and subacute stroke patients. In another study, in which the sitting balance of patients with acute or subacute stroke was weak, three weeks of core muscle strengthening and NMES as applied to posterior group muscles, which showed the additional effect of recovery on trunk balance (Ko et al., 2016). Verheyden et al. showed that there was a relationship between trunk control performance and balance, gait and functional skill after stroke (Verheyden et al., 2006). In addition, trunk muscle strength was associated with the BBS score (Karatas, Çetin, Bayramoglu & Dilek, 2004). In a cross-sectional study, trunk control was found to be associated with balance capacity, gait and functional activity in patients with chronic stroke (Verheyden et al., 2006). Trunk exercises with standard physiotherapy resulted in a beneficial effect on trunk control performance, balance of standing, mobility and gait after stroke period (Verheyden et al., 2009).

It is reported that approximately 83% of individuals with stroke have impaired balance (Aagaard, 2003). Accurate assessment of balance, identification of appropriate mobility aids are important to identify the most effective treatment interventions. Good balance in post-stroke patients is an important parameter in regaining ability to walk independently and in daily living activities. In this study, the effects of treatments on balance were evaluated with certain scales. PASS, BBA and APECS are commonly used scales to assess trunk balance. BBS was originally designed to quantitatively assess balance in older adults (Cabanac-Valdés et al., 2016). In another study it was shown that the effect of additional core stability exercises on static and dynamic balance was significantly improved when evaluated according to BBA. Unlike BBS, PASS has been developed specifically for using in patients with stroke. This scale is derived from the Fugl-Meyer Assessment of motor recovery (Benaim, Pérennou, Villy, Rousseaux & Pelissier, 1999). Benaim et al. reported that PASS correlated with both functional independence and lower extremity strength (force-generating capacity) clinical index, and they showed PASS is one

of the most valid and reliable clinical assessments of postural control in stroke patients for the first three months after stroke (Benaïm, Pérennou, Villy, Rousseaux & Pelissier, 1999). In the studies conducted by Dettman et al. (Dettmann, Linder & Sepic, 1987) and Wood-Dauphinee et al. (Wood-Dauphinee, Williams & Shapiro, 1990), it was shown that there is a strong correlation between the PASS score and functional indexes including balance or motricity.

Static and dynamic balance and postural control were evaluated with PASS and BBS in this study. Statistically significant improvements were observed in the NMES group in all sub-categories such as sitting, standing and changing posture in patients evaluated with PASS. Static and dynamic balance were evaluated by BBS and improvements were greater in NMES group, although not statistically significant. According to these scales, significant effects on weight transfer and control of trunk movement against gravity were observed when NMES was applied to the ES muscles.

APECS includes 14 items that assess the patient's motor functions, functional status, using of gait aids. In stroke patients with atrial fibrillation, both at baseline and after discharge were found to be more severe according to the APECS score (Karataş et al., 2000). In this study, all sub-categories of APECS, sitting balance, turning in bed, moving from lying to sitting in bed, and functional ambulation scores were increased after both treatment. The trunk is the basic and largest part of the body and is essential for proximal trunk stability, distal limb movement, balance and daily functioning. It was observed that posture was better preserved during sitting, standing, weight transfer and position changes when NMES was applied to the trunk ES muscles. PASS, BBA and APECS scores showed that these effects were increased. According to these findings, BBA, APECS and PASS scores increased significantly in the NMES group compared to pretreatment levels. These results show that NMES has an additional effect on the recovery of trunk balance. In this study, we demonstrated that the importance of trunk treatment and the combination of conventional treatment with NMES in stroke patients would be an additional contribution to rehabilitation programs.

STREAM is a measurement tool used to quantitatively evaluate the recovery of voluntary movements and mobility after stroke (Daley, Mayo & Wood-Dauphinée, 1999). STREAM is used to assess the patient's coordination, functional mobility, and range

of motion. In a study where upper extremity function was measured with STREAM after physical and mental treatment in post-stroke period, improvement in arm function was shown (Page, Levine, Sisto & Johnston, 2001). In another study using this test, it was shown that the home program and combined NMES treatment was effective in increasing upper limb function even five years after stroke (Sullivan & Hedman, 2004). In this study, the basic mobility conditions of the patients such as standing and walking, movements of the upper and lower extremities were comprehensively evaluated with the STREAM scale. According to this assessment, STREAM scores increased approximately two fold after treatment in NMES group and coordination, functional mobility and range of motion of the patients increased significantly. Achieving independence in daily living activities, self-efficacy and psychosocial development in stroke patients are closely related to these parameters and are among the main goals of rehabilitation. In this context, it is expected that these goals will be achieved earlier and the success of rehabilitation will increase with NMES treatment.

Cognitive disorders are common in stroke patients (Donovan et al., 2008) and include attention, memory, executive functions, language and visual abilities problems (Tatemichi et al., 1994). Impaired cognitive function associated with other effects were seen in stroke patients significantly increases the cost of use of care and health resources (Coco, Lopez & Corrao, 2016). Cognitive skills play an important role in the successful management of most daily living activities (Crescentini, Seyed-Allaei, Vallesi & Shallice, 2012). One of the most important predictors of functional outcome in stroke rehabilitation is the patient's cognitive status and the success of the rehabilitation program is directly related to the patient's participation. However, health care professionals often pay less attention to cognitive disorders that have a negative impact on post-stroke executive functions and therefore affect the quality of life of these patients. MMSE is used as a valuable and useful tool for the practical assessment of cognitive status (Folstein, Folstein & McHugh, 1975). Kong et al. (Kong, Chua & Tow, 1998) found that 45.1% of stroke patients older than 75 years had cognitive impairment. In another study using the total MMSE score, cognitive impairment was found in 79% of the patients (Özdemir, Birtane, Tabatabaei, Ekuklu & Kokino, 2001). We used MMSE to assess cognitive function in the study because it is a widely used, easy-to-perform,

safe and valid test. In this study, it was seen that both treatments decreased cognitive impairment according to parameters such as comprehension, attention and calculation, recalling, language tests and orientation. Although there was no statistically significant difference between the standard treatment and the NMES group, improvement in the NMES group was higher. It is thought that these improvements seen in patients are parallel to the improvements in other parameters and could be the result of improved self-efficacy and self-confidence. This result emphasizes the importance of detailed cognitive assessment as part of the routine clinical assessment of patients in poststroke treatment. Therefore, it is recommended that patients' cognitive status is included in early and routine evaluation. We think that the cognitive status of stroke patients, especially orientation levels, should be taken into consideration to predict functional outcomes for recovery and to plan an effective rehabilitation protocol.

Restoring ambulation after stroke is one of the key goals of rehabilitation and recovery of walking ability is very important for stroke patients (Lord & Rochester, 2005). In addition, it has been reported that most stroke patients spend most of their time during physical therapy for re-walking training (Latham et al., 2005). Therefore, treatments focusing on the ambulation status of stroke patients are of great importance. In the study, according to the FAC it was observed that the patients need for support for the ambulation was reduced and ambulation functions improved in both groups but these effects were higher in the NMES group. In their study using the FAC evaluation scale, Wade et al. found that 55% of individuals after stroke could walk independently after three months, but 45% of patients were discharged with residual gait disturbance (Wade, Wood, Heller, Maggs & Langton, 1987). Although many studies have been published in this area, the effects of NMES on trunk muscles in ambulatory recovery of stroke patients are not well-defined. However, the results obtained according to the FAC score will contribute to the determination of optimal rehabilitation strategies for improving post-stroke gait and reducing support. The aim of this study was to determine the ideal therapies affecting stroke ambulatory recovery measured by FAC score in stroke patients who receive rehabilitation therapy.

Quality of life reflects the individual's perceived position in the social context (Whoqol Group, 1998). Health-related quality of life is considered as a vital

component in determining the success of stroke treatment (Carod-Artal & Egido, 2009). Stroke has been found to reduce quality of life in relation to physical and mental components (Haley, Roth, Kissela, Perkins & Howard, 2011). Improvements were observed in almost all sub-categories of SF-36 such as physical functions, function limitations, body pain, social functions, general mental health, functional limitations due to emotional problems, vitality, energy or fatigue in more NMES group. These improvements can be attributed to improvements in parameters such as ambulation, postural control, balance, and self-efficacy as a result of treatment.

The current results show that NMES has an additional effect on trunk balance and associated static and dynamic balance, postural control and recovery of ambulation. In this study, we aimed to emphasize the importance of combination therapy of NMES in order to improve trunk balance and increase its effect on functional capacity. Based on the results of this study, it is recommended to evaluate and treat trunk muscle, which is usually neglected in treatment, and to consider the combination of conventional treatment and NMES when designing an ideal rehabilitation program.

Restoring trunk muscle function in stroke patients may improve stability and facilitate retraining of extremity muscles and gait patterns. The findings of the study show that if the trunk control performance can be improved during the rehabilitation process, better functional recovery after stroke can be expected.

6. Conclusion

In conclusion, this study is one of the few studies that investigated the effect of NMES applied to ES muscles on clinical variables, functional capacity, ambulation, postural control, cognitive function and quality of life in stroke population. The results of this study show that NMES applied to the ES muscles to be included in the rehabilitation program may have additional beneficial effects on the patient's clinical variables and quality of life. Inclusion of ES muscles in the treatment program should be assessed and well managed to improve outcomes and reduce disability in stroke patients. The results of the study may contribute to the determination of the best treatment option for stroke patients. Our findings show

that better results can be achieved with an ideal rehabilitation approach by focusing on early recovery treatment. It can also help to design optimal rehabilitation programs based on realistic therapeutic goals and increase the effectiveness of limited resources.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the patients and colleagues at the hospital for their cooperation.

Compliance with ethical standards

Ethical approval of the study was provided by the Scientific Research Ethical Board of Firat University (Protocol no: 01, Decision no. 07, Date: 10.01.2019). All patients provided written informed consent prior to enrollment according to the Declaration of Helsinki. The study was registered on clinicalTrials.gov under number NCT03811106.

Conflict of interest

None to report.

Financial disclosure

The authors affirm that they have no financial affiliation (including research funding) or involvement with any commercial organization that has a direct financial interest in any matter included in this manuscript.

References

- Aagaard, P. (2003). Training-induced changes in neural function. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 31(2), 61-67.
- Anderson, C., Laubscher, S., & Burns, R. (1996). Validation of the Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire among stroke patients. *Stroke*, 27(10), 1812-1816.
- Benaim, C., Pérennou, D. A., Villy, J., Rousseaux, M., & Pelissier, J. Y. (1999). Validation of a standardized assessment of postural control in stroke patients: the Postural Assessment Scale for Stroke Patients (PASS). *Stroke*, 30(9), 1862-1868.
- Cabanas-Valdés, R., Bagur-Calafat, C., Girabent-Farrés, M., Caballero-Gómez, F. M., Hernández-Valiño, M., & Urrútia Cuchí, G. (2016). The effect of additional core stability exercises on improving dynamic sitting balance and trunk control for subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 30(10), 1024-1033.
- Cabanas-Valdes, R., Cuchi, G. U., & Bagur-Calafat, C. (2013). Trunk training exercises approaches for improving trunk performance and functional sitting balance in patients with stroke: a systematic review. *NeuroRehabilitation*, 33(4), 575-592.
- Carod-Artal, F. J., & Egido, J. A. (2009). Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovascular Diseases*, 27(Suppl 1), 204-214.
- Chae, J., Bethoux, F., Bohinc, T., Dobos, L., Davis, T., & Friedl, A. (1998). Neuromuscular stimulation for upper extremity motor and functional recovery in acute hemiplegia. *Stroke*, 29(5), 975-979.
- Coco, D. L., Lopez, G., & Corrao, S. (2016). Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vascular Health and Risk Management*, 12, 105.
- Crescentini, C., Seyed-Allaei, S., Vallesi, A., & Shallice, T. (2012). Two networks involved in producing and realizing plans. *Neuropsychologia*, 50(7), 1521-1535.
- Daley, K. A. (1996). The Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM): Content validity and preliminary reliability.
- Daley, K., Mayo, N., & Wood-Dauphinée, S. (1999). Reliability of scores on the Stroke Rehabilitation Assessment of Movement (STREAM) measure. *Physical Therapy*, 79(1), 8-23.
- DeLisa, J. A., Gans, B. M., & Walsh, N. E. (Eds.). (2005). Physical medicine and rehabilitation: principles and practice (Vol. 1). Lippincott Williams & Wilkins.
- Dettmann, M. A., Linder, M. T., & Sepic, S. B. (1987). Relationships among walking performance, postural stability, and functional assessments of the hemiplegic patient. *American Journal of Physical Medicine*, 66(2), 77-90.
- Di Monaco, M., Trucco, M., Di Monaco, R., Tappero, R., & Cavanna, A. (2010). The relationship between initial trunk control or postural balance and inpatient rehabilitation outcome after stroke: a prospective comparative study. *Clinical Rehabilitation*, 24(6), 543-554.
- Dickstein, R., Heffes, Y., Laufer, Y., & Ben-Haim, Z. (1999). Activation of selected trunk muscles during symmetric functional activities in poststroke hemiparetic and hemiplegic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2), 218-221.
- Dickstein, R., Sheffi, S., Haim, Z. B., Shabtai, E., & Markovici, E. (2000). Activation of flexor and extensor trunk muscles in hemiparesis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 29(3), 228-234.
- Dickstein, R., Shefi, S., Marcovitz, E., & Villa, Y. (2004). Electromyographic activity of voluntarily activated trunk flexor and extensor muscles in post-stroke hemiparetic subjects. *Clinical Neurophysiology*, 115(4), 790-796.
- Donovan, N. J., Kendall, D. L., Heaton, S. C., Kwon, S., Vellozo, C. A., & Duncan, P. W. (2008). Conceptualizing functional cognition in stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(2), 122-135.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Minimal state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Haley, W. E., Roth, D. L., Kissela, B., Perkins, M., & Howard, G. (2011). Quality of life after stroke: a prospective longitudinal study. *Quality of Life Research*, 20(6), 799-806.

- Harvey, R., Roth, E., & Yu, D. (2007). Rehabilitation in stroke syndromes. *Physical Medicine & Rehabilitation Philadelphia: Saunders Elsevier*, 1175-12.
- Holden, M. K., Gill, K. M., Magliozzi, M. R., Nathan, J., & Piehl-Baker, L. (1984). Clinical gait assessment in the neurologically impaired: reliability and meaningfulness. *Physical Therapy*, 64(1), 35-40.
- Karatas, M., Çetin, N., Bayramoglu, M., & Dilek, A. (2004). Trunk muscle strength in relation to balance and functional disability in unihemispheric stroke patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 83(2), 81-87.
- Karatas, M., Dilek, A., Erkan, H., Yavuz, N., Sözyay, S., & Akman, N. (2000). Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(8), 1025-1029.
- Kelly-Hayes, M., Beiser, A., Kase, C. S., Scaramucci, A., D'Agostino, R. B., & Wolf, P. A. (2003). The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 12(3), 119-126.
- Kim, Y. M., Chun, M. H., Kang, S. H., & Ahn, W. H. (2009). The Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation on Trunk Control in Hemiparetic Stroke Patients. *Journal of the Korean Academy of Rehabilitation Medicine*, 33(3), 265-270.
- Knutson, J. S., Fu, M. J., Sheffler, L. R., & Chae, J. (2015). Neuromuscular electrical stimulation for motor restoration in hemiplegia. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 26(4), 729.
- Ko, E. J., Chun, M. H., Kim, D. Y., Yi, J. H., Kim, W., & Hong, J. (2016). The additive effects of core muscle strengthening and trunk NMES on trunk balance in stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 40(1), 142.
- Kong, K. H., Chua, K. S., & Tow, A. P. (1998). Clinical characteristics and functional outcome of stroke patients 75 years old and older. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79(12), 1535-1539.
- Korner-Bitensky, N., Mayo, N., Cabot, R., Becker, R., & Cooper-smith, H. (1989). Motor and functional recovery after stroke: accuracy of physical therapists' predictions. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 70(2), 95-99.
- Latham, N. K., Jette, D. U., Slavin, M., Richards, L. G., Procino, A., Smout, R. J., & Horn, S. D. (2005). Physical therapy during stroke rehabilitation for people with different walking abilities. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(12), 41-50.
- Lord, S. E., & Rochester, L. (2005). Measurement of community ambulation after stroke: current status and future developments. *Stroke*, 36(7), 1457-1461.
- Mayo, N. E., Wood-Dauphinee, S., Côte, R., Durcan, L., & Carlton, J. (2002). Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(8), 1035-1042.
- Mettler, J. A., Bennett, S. M., Doucet, B. M., & Magee, D. M. (2017). Neuromuscular Electrical Stimulation and Anabolic Signaling in Patients with Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(12), 2954-2963.
- Moreland, J., & Thomson, M. A. (1994). Efficacy of electromyographic biofeedback compared with conventional physical therapy for upper-extremity function in patients following stroke: a research overview and meta-analysis. *Physical Therapy*, 74(6), 534-543.
- Özdemir, F., Birtane, M., Tabatabaei, R., Ekuklu, G., & Kokino, S. (2001). Cognitive evaluation and functional outcome after stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 80(6), 410-415.
- Page, S. J., Levine, P., Sisto, S. A., & Johnston, M. V. (2001). Mental practice combined with physical practice for upper-limb motor deficit in subacute stroke. *Physical Therapy*, 81(8), 1455-1462.
- Sullivan, J. E., & Hedman, L. D. (2004). A home program of sensory and neuromuscular electrical stimulation with upper-limb task practice in a patient 5 years after a stroke. *Physical Therapy*, 84(11), 1045-1054.
- Tanaka, S., Hachisuka, K., & Ogata, H. (1997). Trunk rotatory muscle performance in post-stroke hemiplegic patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 76(5), 366-369.
- Tanaka, S., Hachisuka, K., & Ogata, H. (1998). Muscle strength of trunk flexion-extension in post-stroke hemiplegic patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 77(4), 288-290.
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Stern, Y., Paik, M., Sano, M., & Bagiella, E. (1994). Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(2), 202-207.
- Tsuji, T., Liu, M., Hase, K., Masakado, Y., & Chino, N. (2003). Trunk muscles in persons with hemiparetic stroke evaluated with computed tomography. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 35(4), 184-188.
- Tyson, S. F., & DeSouza, L. H. (2004). Development of the Brunel Balance Assessment: a new measure of balance disability post stroke. *Clinical Rehabilitation*, 18(7), 801-810.
- Van Der Lee, J. H., Snels, I. A., Beckerman, H., Lankhorst, G. J., Wagenaar, R. C., & Bouter, L. M. (2001). Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, 15(1), 20-31.
- Verheyden, G., Vereeck, L., Truijten, S., Troch, M., Herregodts, I., Lafosse, C., & De Weerd, W. (2006). Trunk performance after stroke and the relationship with balance, gait and functional ability. *Clinical Rehabilitation*, 20(5), 451-458.
- Verheyden, G., Vereeck, L., Truijten, S., Troch, M., LaFosse, C., Saeys, W., & De Weerd, W. (2009). Additional exercises improve trunk performance after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(3), 281-286.
- Wade, D. T. (1992). Measurement in neurological rehabilitation. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, 5(5), 682-686.
- Wade, D. T., Wood, V. A., Heller, A., Maggs, J., & Langton, R. H. (1987). Walking after stroke. Measurement and recovery over the first 3 months. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 19(1), 25-30.
- Whoqol Group. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological Medicine*, 28(3), 551-558.
- Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., & Shapiro, S. H. (1990). Examining outcome measures in a clinical study of stroke. *Stroke*, 21(5), 731-739.

Ek-2. Neuropsychological Changes during the COVID-19 Pandemic in Multiple Sclerosis Patients.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20200122>

Neuropsychiatric changes during the COVID-19 pandemic in multiple sclerosis patients

Alterações neuropsiquiátricas durante a pandemia de COVID-19 em pacientes com esclerose múltipla

Caner Feyzi DEMİR¹, Furkan BILEK², Ferhat BALGETİR¹

ABSTRACT

Background: This study reported on a variety of psychological reactions related to anxiety, sleep quality, depression, fatigue, and quality of life in individuals with multiple sclerosis (MS), related to the Covid-19 quarantine experience. **Objective:** The aim of this study was to investigate the neuropsychiatric effects of the COVID-19 pandemic in MS patients and to analyze the risk factors contributing to psychological stress. **Methods:** The study was designed as a prospective, cross-sectional survey study. Multiple assessment tools that are used in neurological practice, including Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Fatigue Impact Scale (FIS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) were administered prospectively both during the early and the peak stages of COVID-19 outbreak (ESO and PSO, respectively). The survey forms were designed using SurveyMonkey and the participants were participating in the survey via a web link and QR code. **Results:** Fifty patients were included in the study. BDI scores, PSQI and FSI measurements, cognitive and social subscale scores and total FIS score, MSQOL-54 measurements, physical and mental subscale scores, and total MSQOL-54 score at PSO were significantly different than those at ESO. The body mass index values of the patients increased significantly at PSO compared to those measured at ESO. **Conclusions:** The results provide a basis for the development of psychological interventions that could minimize the prevalence of sleep disorders and depression and could improve patients' quality of life during the outbreak.

Keywords: Coronavirus Infections; Pandemics; Social Isolation; Multiple Sclerosis.

RESUMO

Introdução: Este estudo relatou uma variedade de reações psicológicas relacionadas a ansiedade, qualidade do sono, depressão, fadiga e qualidade de vida em indivíduos com esclerose múltipla (EM), relacionadas à experiência de quarentena de COVID-19. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos neuropsiquiátricos da pandemia de Covid-19 em pacientes com EM e analisar os fatores de risco que contribuem para o estresse psicológico. **Métodos:** O estudo foi desenhado como um estudo prospectivo e transversal. Várias ferramentas de avaliação usadas na prática neurológica, incluindo Inventário de Depressão de Beck (Beck Depression Inventory — BDI), Inventário de Ansiedade de Beck (Beck Anxiety Inventory — BAI), Escala de Impacto de Fadiga (Fatigue Impact Scale — FIS), Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index — PSQI) e Qualidade de Vida da Esclerose Múltipla-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54 — MSQOL-54) foram administrados prospectivamente durante o estágio inicial do surto de COVID-19 (EIS) e o estágio de pico do surto de COVID-19 (EPS). Os formulários da pesquisa foram projetados usando o *SurveyMonkey* e os participantes participaram da pesquisa por meio de um *link* da *web* e código QR. **Resultados:** Foram incluídos 50 pacientes no estudo. Os escores BDI, PSQI, FSI, subescala cognitiva e social e escore total do FIS, MSQOL-54, subescala física e mental e MSQOL-54 total no PSO foram significativamente diferentes dos do EIS. Os valores do índice de massa corporal dos pacientes aumentaram significativamente na EPS em comparação com os medidos na EIS. **Conclusões:** Nossos resultados são uma base para o desenvolvimento de intervenções psicológicas que podem minimizar a prevalência de distúrbios do sono e depressão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o surto.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Pandemias; Isolamento Social; Esclerose Múltipla.

¹Firat University, Medical School, Neurology Department, Elazığ, Turkey.

²Firat University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Elazığ, Turkey.

Caner Feyzi DEMİR  <https://orcid.org/0000-0002-2861-2418>; Furkan BILEK  <https://orcid.org/0000-0003-1567-7201>; Ferhat BALGETİR  <https://orcid.org/0000-0002-6222-921X>

Correspondence: Furkan Bilek; E-mail: fzt.furkanbilek@gmail.com

Financial disclosure and conflict of interests: The authors state having financial affiliation (including research funding) or involvement with any commercial organization with a direct financial interest in any matter included in this manuscript.

Authors' contributions: CFD was responsible for the selection of patients in accordance with the inclusion criteria, as well as for the planning and design of the study, the analysis of the data, and the writing of the article. F Bilek did the planning and design of the study, the analysis of the data, and the writing of the article. F Balgetir carried out the planning and design of the study, the upload and distribution of surveys to the online system, the analysis of the data, and the writing of the article.

Received on June 09, 2020. Received in its final form on July 08, 2020; Accepted on July 25, 2020.



INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, and autoimmune disease of the central nervous system (CNS) that is triggered by environmental factors and characterized by multifocal zones of inflammation, demyelination, relapse, and remission. The spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) has brought about extensive restrictions that were designated to minimize contact among individuals and have also led to access to health systems, provision of basic needs and travel for the majority of the world population. Patients with chronic diseases, such as MS, were among the first groups subjected to restrictions such as curfews and restricted access to in-hospital services, since these patients had an increased risk of being infected with COVID-19. Both qualitative and quantitative studies have reported on various psychological reactions associated with the Covid-19 quarantine experience, including anxiety, sense of loneliness, sleep deprivation, anger, stress, and concerns about the health of family members¹⁻⁶. Moreover, a previous study indicated that the hospital staff who were quarantined due to the possibility of a contact with suspected severe acute respiratory syndrome (SARS) cases had an increased prevalence of acute stress disorder³. On the other hand, patients with chronic diseases such as MS are known to be affected more severely by natural disasters and crises⁷. In such patients, the psychological and cognitive deterioration associated with numerous factors including keeping abreast of morbidity and mortality rates on a daily basis, social isolation and sense of loneliness, minimal access to all services including health-care services and clinical visits, termination of public transport modes, and the challenges in access to drugs and in drug management have reached an alarming level. These challenges in access to drugs and in drug management are particularly important because patients with chronic diseases, particularly MS patients, are highly vulnerable and most of these patients suffer from multiple diseases and weakness. Accordingly, these patients need continuous follow-up to ensure their physical and psychological integrity^{2,6}.

To our knowledge, there are very few studies reporting on the impact of the COVID-19 pandemic on fatigue, sleep quality, depression, anxiety, quality of life, and cognitive functions in MS patients^{7,8}. The aim of this study was to investigate the neuropsychiatric effects of the COVID-19 pandemic in MS patients and to analyze the risk factors contributing to psychological stress.

METHODS

Study design

The study was designed as a prospective, cross-sectional survey study. Multiple assessment tools that are used in neurological practice, including the Beck Depression Inventory

(BDI), the Beck Anxiety Inventory (BAI), the Fatigue Impact Scale (FIS), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQL-54) were administered prospectively both during the early stage of COVID-19 outbreak (ESO) and the peak stage of COVID-19 outbreak (PSO). The study was approved by Local Ethics Committee (Approval No: FÜ- 2020/07-07) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

The ESO data were collected on January 15th, 2020 (*i.e.*, 13 days after the outbreak of Covid-19 was declared a PHEIC) when there were no national measures taken against the pandemic in Turkey and the PSO data were collected on April 23rd, 2020 when the pandemic had its peak effects and strict restrictions such as curfews were being imposed by the government in Turkey⁹. PSO data began to be collected 3 months after the collection of the ESO data.

Eligibility

Inclusion criteria were: age 18–45 years, voluntary participation in the study, being followed with a diagnosis of relapsing-remitting MS (RRMS) or secondary progressive MS, an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤ 4.0 ¹⁰, and no history of attacks/relapse within the last four weeks. Exclusion criteria were: use of medication for fatigue, ongoing treatment for major sleep disorder, clinical depression, hypothyroidism, and vitamin B12 deficiency, severe balance disorders (cerebrovascular event, peripheral neuropathy, Meniere's vertigo), history of corticosteroid treatment within the last four weeks, pregnancy, cardiovascular disease, hypertension, and orthopedic problems that could restrict mobility. EDSS assessment was performed in single rooms in non-COVID-19 areas reserved for Neurology patients by a neurologist certified in EDSS (FB; <https://www.neurostatus.net>).

Data collection

The survey was administered online to avoid face-to-face contact and due to the travel restrictions imposed by the government. The survey form was designed using SurveyMonkey and participants were invited to participate in the survey via a web link and QR code¹¹. Participants filled out the survey form easily and safely by using their computers, smartphones, and tablet devices. Employing an online survey due to the nationwide isolation and the risk of Covid-19 infection during the pandemic provided numerous advantages such as time efficiency due to the rapid access to participants. The mean time to complete the survey was 16 min.

Data collection tools

The BDI is a 21-item, self-report inventory used to measure characteristic attitudes and symptoms of depression. In this inventory, a score of ≤ 9 indicates 'no depression', 10–16 indicates 'mild depression', 17–23 indicates 'moderate depression', and ≥ 24 indicates 'severe depression'¹².

The BAI is a 21-item, self-report inventory used to identify anxiety symptoms and to quantify their intensity. Total score ranges from 0 to 63 and higher total scores indicate more severe anxiety. The clinical classification of scoring results is as follows: 8–15 suggests mild anxiety, 16–25 suggests moderate anxiety, and 26–63 suggests severe anxiety^{13,14}.

The FIS is a self-report 40-item questionnaire used to assess functional limitations attributed to fatigue in MS patients. FIS assesses the physical, cognitive, and social impacts of fatigue during the past month. The total score ranges between 0 and 160, and higher total scores indicate greater impact of fatigue^{15,16}.

The PSQI is a self-rated 19-item questionnaire assessing participants' sleep quality, sleep duration, and sleep disturbances and their severity during the past month. Total score ranges between 0 and 21, which consists of seven sub-scores. Participants with a PSQI ≤5 are classified as 'good sleepers' and participants with a PSQI >5 are classified as 'bad sleepers'^{17,18}.

The MSQOL-54 is a generic scale used to assess the health-related quality of life in individuals with MS. The summary scores are the physical health composite summary and the mental health composite summary, and higher total scores indicate better quality of life^{19,20}.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows, version 22.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Continuous variables were expressed as mean±standard deviation and categorical variables were expressed as frequencies (n) and percentages (%). The ESO and PSO values of the parameters were compared using paired-samples t-test. A p value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

Table 1 presents the demographic and clinical characteristics of the 50 patients included in the study. Two patients were excluded from the study since they did not complete the survey. The EDSS score was 2.5 in one patient and ≤2 in the remaining patients (Table 1).

BDI scores at PSO were significantly higher than those at ESO (p<0.01). Additionally, a strong correlation was found between the BDI scores measured at these two stages (r=0.93; p<0.01). However, no significant difference was found between the BAI scores measured at ESO and PSO (15.63±11.27 vs. 18.22±10.53) (p>0.05) (Table 2).

In FSI measurements, the cognitive and social subscale scores and the total FIS score were significantly higher at PSO compared to ESO (p<0.01 for all), whereas no significant difference was found with regard to the physical subscale scores (p>0.05). Moreover, a strong correlation was

found between the FSI scores measured at ESO and PSO with regard to the cognitive (r=0.91), physical (r=0.92), and social (r=0.97) subscale scores and the total FSI score (r=0.96) (p<0.01 for all) (Table 2).

In MSQOL-54 measurements, a negative correlation was found between the measurements performed at ESO and PSO with regard to the physical (r=0.91) and mental (r=0.85) subscale scores and the total MSQOL-54 score (r=0.93) (p<0.01 for all). Although a significant difference was found between the MSQOL-54 measurements performed at ESO and PSO with regard to the mental subscale scores and the total MSQOL-54 score (p<0.01 for both), no significant difference was found with regard to the physical subscale scores (p>0.05) (Table 2).

The PSQI measurements indicated that the sleep quality of the patients deteriorated significantly (p<0.01). Moreover, a positive correlation was found between the PSQI scores measured at ESO and PSO (r=0.94; p<0.01) (Table 2).

On the other hand, the body mass index (BMI) values of the patients increased significantly at PSO compared to

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients.

	n=50		%
Gender	Female	42	84
	Male	8	16
	X±SD	min	max
Age (years)	30.02±7.01	19	43
EDSS	1.1±0.46	0.5	2.5

X: mean; SD: standard deviation. Continuous variables are presented as mean±standard deviation and categorical variables are presented as n (% of group); EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Table 2. Neuropsychiatric parameters and body mass index values.

	ESO X±SD	PSO X±SD	p-value
BDI	12.64±8.16	16.40±9.48	0.000**
BAI	17.63±9.27	18.12±8.53	0.087
FIS			
Cognitive	12.24±9.23	14.18±10.71	0.004**
Physical	13.12±8.51	13.64±9.21	0.311
Social	19.82±16.16	23.22±17.49	0.000**
Total	45.18±32.24	51.12±35.89	0.000**
MSQOL-54			
Physical	57.23±9.26	55.57±10.98	0.015*
Mental	64.44±9.87	60.49±10.73	0.000**
Total	60.84±8.86	58.03±9.45	0.000**
PSQI	8.27±1.36	8.78±1.49	0.000**
BMI	24.07±4.59	24.21±4.53	0.005**

X: mean; SD: standard deviation; ESO: early stage of COVID-19 outbreak; PSO: peak stage of COVID-19 outbreak; BDI: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; FIS: Fatigue Impact Scale; MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; BMI: body mass index; *p<0.05; **p<0.01.

those measured at ESO ($p < 0.01$) and a positive correlation was found between the measurements performed at these two stages ($r = 0.91$; $p < 0.01$) (Table 2).

DISCUSSION

To our knowledge, there has been no study investigating the neuropsychiatric impact of COVID-19 pandemic in MS patients. Moreover, most studies evaluating MS patients during the pandemic have focused on the treatment of MS with immunomodulatory and/or immunosuppressive agents^{21,22}, epidemiology of infected patients²³, clinical characteristics of COVID-19, and the challenges experienced by MS patients²⁴. The present study aimed to investigate the neuropsychiatric effects of the COVID-19 pandemic in MS patients and the risk factors that contribute to psychological stress. Accordingly, the findings of the study will provide useful information to healthcare professionals for preserving the neuropsychosocial wellbeing of MS patients during the COVID-19 pandemic.

Anxiety disorder is an anticipated affective disorder in the context of a pandemic. A previous Chinese study reported that most of their patients had moderate and severe anxiety during the pandemic²⁴. In the present study, however, the anxiety levels in MS patients showed no significant increase during the pandemic, which could be attributed to the fact that our patients and their relatives had not been diagnosed with COVID-19 throughout this period. On the other hand, the increased anxiety levels in the Chinese study could be explained by the military state of emergency declared by the Chinese Government to control the rapid spread of the pandemic²⁵.

The COVID-19 pandemic has been shown to cause depression in a large number of individuals due to its unique environmental stress factors²⁶. The present study, similarly to other ones^{25,26}, revealed that the depression levels of MS patients increased significantly during the pandemic. On the other hand, in the context of a pandemic, many individuals may suffer significant personal losses and grieving reactions. Additionally, long-term self-isolation, which is mostly the primary strategy employed to minimize the spread of the pandemic, adds up an additional risk layer for depression. Accordingly, the individuals may not be able to tolerate this social deprivation for a long time. In particular, patients with chronic diseases such as MS, who have minimal access to social services, are at greater risk of depression. Moreover, in families in which family members need to live together in the same house for a long time may have frequent arguments. Therefore, they may be at a greater risk of depression. In addition, other stress factors, such as economic loss, can add up another risk layer.

The neuropsychiatric state of MS patients in the context of a pandemic can be overlooked due to their social

and internal conflicts, which may lead to the overlooking of their emerging emotions. Physical parameters are the primary factors in the assessment of disability in MS patients. Nevertheless, the evaluation of neuropsychiatric parameters in such patients tends to be more important in the context of traumatic periods such as pandemics, since the symptoms of these patients are often emotional because they are often caused by psychological conflicts²⁷. In the present study, the MSQOL-54 scores indicated that mental deterioration was more prevalent than physical in our patients. Additionally, the quality of life also decreased in our patients during the pandemic. In long-term traumatic periods such as pandemics, MS patients need to be provided with strategies that could allow them to have a different perspective in terms of interpreting their emotions, thoughts, awareness, and the events occurring in their environment in order to minimize the impact of this exposure. In the present study, the FSI measurements indicated that patients deteriorated in terms of cognitive and social subscales while no significant difference was found with regard to the physical subscale during the pandemic. Knowledge of these factors may help MS patients in their struggle against their illnesses and in reducing their perceived stress²⁸⁻³¹.

Stress may not be the sole cause of sleep deprivation in the context of a pandemic^{32,33}. To date, there have been numerous studies investigating the prevalence and psychological effect of sleep deprivation during the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) pandemic³⁴. However, to our knowledge, there has been no study reporting on sleep quality in MS patients during the COVID-19 pandemic. In our study, MS patients were found to have reduced sleep quality during the COVID-19 pandemic, which was consistent with the findings presented by recent studies conducted with healthy individuals³⁵⁻³⁷. Reduced sleep quality may aggravate the symptoms of chronic diseases as well as reduce treatment response³⁸. Accordingly, multidimensional and multistage studies are needed to investigate sociopsychological factors that could increase sleep quality. It is an undeniable fact that the Covid-19 pandemic has brought about numerous ambiguities, particularly in the realm of healthcare, as well as in the social, psychological, and economic areas.

Interestingly, the BMI values of our patients showed a significant increase over the short period between ESO and PSO (24.07 ± 0.65 vs. 24.21 ± 0.64). When COVID-19 began to spread across the world, people began to consume ultra-processed, high-calorie, and long shelf-life foods. Additionally, opportunities for physical exercise were reduced due to the implementation of restrictions such as social distancing and curfews³⁹. Accordingly, the decreased physical activity and increased food intake during the COVID-19 pandemic could explain the increased BMI in our patients. On the other hand, the causes of increased BMI during the COVID-19 pandemic and the measures that need to be taken could be a research topic for further studies.

In the present study, no patient was diagnosed or suspected with COVID-19 or was in direct or indirect contact with infected patients, nor had undergone any medical consultation regarding COVID-19. Additionally, patients stated having strictly obeyed the curfews and having not left home even for their basic needs throughout the pandemic. In this case, it clearly indicates that they had limited access to daily essentials as well as healthcare services and drugs. The findings of the present study revealed that the patients had increased levels of depression and mental fatigue and decreased quality of life during the COVID-19 pandemic. These findings will provide useful solutions for the development of strategies regarding psychological support and the identification of priority areas in the regions most severely affected by the COVID-19 pandemic. On the other hand, medical and psychological readiness of the general population and a well-established healthcare system are of prime importance in the fight against the pandemic⁴⁰. Accordingly, our findings have both clinical and political implications. First and foremost, health authorities need to identify high-risk groups based on the sociodemographic profiles of patients in order to be able to perform early psychological interventions. Secondly, the content of psychological interventions should be modified according to the needs of the general population, mainly because the prevalence of neuropsychiatric disturbances increases in the context of a pandemic.

Our study was limited in several ways. First, as the study had a cross-sectional design, the data and analyses derived from the study may not be sufficient for obtaining causal inferences. Second, the study might have a sampling bias, since the participants consisted of volunteers that participated in an online survey. Third, participants with severe fatigue, sleep disorders, psychological comorbidities, and high EDSS were excluded from the study. This causes the population to be more homogeneous than in real life.

In conclusion, our results are likely to form a basis for the development of psychological interventions that could minimize the prevalence of sleep disorders and depression and could improve patients' quality of life during the Covid-19 pandemic. Our results can also be used to help formulate neuropsychiatric interventions.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the patients for their cooperation.

Compliance with ethical standards: our study was approved according to the local ethical committee. All patients gave their informed written consent to be enrolled in the study according to the Declaration of Helsinki.

References

1. Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health*. 2016 Nov;38(0):e2016048-0. <https://doi.org/10.4178/epih.e2016048>
2. Reynolds DL, Garay JR, Deamond SL, Moran MK, Gold W, Styra R. Understanding, compliance and psychological impact of the SARS quarantine experience. *Epidemiol Infect*. 2008 Jul;136(7):997-1007. <https://doi.org/10.1017/S0950268807009156>
3. Bai Y, Lin CC, Lin CY, Chen JY, Chue CM, Chou P. Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. *Psychiatr Serv*. 2004 Sep;55(9):1055-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.9.1055>
4. Robertson E, Hershenfield K, Grace SL, Stewart DE. The psychosocial effects of being quarantined following exposure to SARS: a qualitative study of Toronto health care workers. *Can J Psychiatry*. 2004 Jun;49(6):403-7. <https://doi.org/10.1177/070674370404900612>
5. Cava MA, Fay KE, Beanlands HJ, McCay EA, Wignall R. The experience of quarantine for individuals affected by SARS in Toronto. *Public Health Nurs*. 2005 Sep-Oct;22(5):398-406. <https://doi.org/10.1111/j.0737-1209.2005.220504.x>
6. Maunder R, Hunter J, Vincent L, Bennett J, Peladeau N, Leszcz M, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ*. 2003 May;168(10):1245-51.
7. Akhoundi FH, Sahraian MA, Moghadasi AN. Neuropsychiatric and cognitive effects of the COVID-19 outbreak on multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jun;41:102164. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102164>
8. Capuano R, Altieri M, Bisecco A, d'Ambrosio A, Docimo R, Buonanno D, et al. Psychological consequences of COVID-19 pandemic in Italian MS patients: signs of resilience? *J Neurol*. 2020 Jul. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10099-9>
9. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr;69(13):382-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
11. Alessi EJ, Martin JL. Conducting an internet-based survey: benefits, pitfalls, and lessons learned. *Soc Work Res*. 2010 Jun;34(2):122-8. <https://doi.org/10.1093/swr/34.2.122>
12. Aydemir Ö, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. *Türk Psikiyatri Derg*. 1997;8(4):280-7.
13. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893-7. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
14. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. The Turkish version of the Beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12(2):163-72.
15. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray T. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994 Feb;21(1):9-14. <https://doi.org/10.1017/S0317167100048691>

16. Armutlu K, Keser İ, Korkmaz N, Akbıyık Dİ, Sümbüloğlu V, Güney Z, et al. Psychometric study of Turkish version of Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2007;255(1-2):64-8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.073>
17. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
18. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyatri Derg.* 1996;7(2):107-15.
19. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995 Jun;4(3):187-206. <https://doi.org/10.1007/BF02260859>
20. İdman E, Uzunel F, Ozakbas S, Yozbatiran N, Oguz M, Callioğlu B, et al. Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample. *J Neurol Sci.* 2006 Jan;240(1-2):77-80. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.09.009>
21. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr;39:102073. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102073>
22. Novi G, Mikulska M, Briano F, Toscanini F, Tazza F, Uccelli A, et al. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102120. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102120>
23. Willis MD, Robertson NP. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/ SARS-CoV-2. *J Neurol.* 2020;267(5):1567-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09822-3>
24. Costa-Frossard L, Moreno-Torres I, Meca-Lallana V, García-Domínguez J, de Estudio ER. EMCAM (Multiple Sclerosis Autonomous Community of Madrid) document for the management of patients with multiple sclerosis during the SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Neurol.* 2020 Apr;70(9):329-40. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020155>
25. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar;17(5):1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
26. Ozamiz-Etxebarria N, Dosal-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica.* 2020 Apr;36(4):e00054020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00054020>
27. Benedict RH, Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol.* 2007 May;254(2):1122-115. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2007-4>
28. Blake H, Bermingham F, Johnson G, Tabner A. Mitigating the psychological impact of COVID-19 on healthcare workers: a digital learning package. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr;17(9):2997. <https://doi.org/10.3390/ijerph17092997>
29. Jukic I, Calleja-González J, Cos F, Cuzzolin F, Olmo J, Terrados N, et al. Strategies and solutions for team sports athletes in isolation due to COVID-19. *Sports.* 2020;8(4):56. <https://doi.org/10.3390/sports8040056>
30. Sun N, Shi S, Jiao D, Song R, Ma L, Wang H, et al. A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *Am J Infect Control.* 2020 Jun;48(6):592-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.03.018>
31. Chen Y, Jin Y, Zhu L, Fang Z, Wu N, Du M, et al. The network investigation on knowledge, attitude and practice about COVID-19 of the residents in Anhui Province. *Chi J Prev Med.* 2020 Mar;54(4):367-73. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200205-00069>
32. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med.* 2003 Mar-Apr;65(2):259-67. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000030391.09558.a3>
33. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest.* 2014 Nov;146(5):1387-94. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
34. Brooks SK, Dunn R, Amlôt R, Rubin GJ, Greenberg N. A systematic, thematic review of social and occupational factors associated with psychological outcomes in healthcare employees during an infectious disease outbreak. *J Occup Environ Med.* 2018 Mar;60(3):248-57. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001235>
35. Zhang C, Yang L, Liu S, Ma S, Wang Y, Cai Z, et al. Survey of insomnia and related social psychological factors among medical staff involved in the 2019 novel coronavirus disease outbreak. *Front Psychiatry.* 2020 Apr;11:306. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00306>
36. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020 Jun;288:112954. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954>
37. Yuan S, Liao Z, Huang H, Jiang B, Zhang X, Wang Y, et al. Comparison of the indicators of psychological stress in the population of Hubei Province and non-endemic provinces in China during two weeks during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in February 2020. *Med Sci Monit.* 2020 Apr;26:e923767-1-e923767-10. <https://doi.org/10.12659/MSM.923767>
38. Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011 Oct;309(1-2):86-91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.015>
39. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Apr;27(9):906-8. <https://doi.org/10.1177/2047487320916823>
40. Shah K, Kamrai D, Mekala H, Mann B, Desai K, Patel RS. Focus on mental health during the coronavirus (COVID-19) pandemic: applying learnings from the past outbreaks. *Cureus.* 2020 Mar;12(3):e7405. <https://doi.org/10.7759/cureus.7405>

Ek-3. Symptom Specific Physiotherapy and Rehabilitation in Multi-System Atrophy: A Case Study

SYMPTOM SPECIFIC PHYSIOTHERAPY AND REHABILITATION IN MULTI-SYSTEM ATROPHY: A CASE STUDY

Furkan BILEK^{1*}, Nilufer CETISLI KORKMAZ²

¹Firat University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Elazığ/TURKEY.

²Pamukkale University, School of Physiotherapy and Rehabilitation, Denizli/TURKIYE.

* corresponding author:: ft.furkanbilek@gmail.com

Abstract: Multiple System Atrophy (MSA) is a neurodegenerative disease with sporadic, progressive, cerebellar ataxia as well as urogenital dysfunction, parkinsonism and autonomic insufficiency. The main purpose of this report with a case MSA, which has incidence of 1.9-4.9/100,000, is to investigate the effectiveness of physiotherapy and rehabilitation approaches on balance and walking. Case: A 64 years old male case diagnosed as MSA in 2016, referred to the neurology service with increasing balance and gait problems. The physiotherapy and rehabilitation program applied for 3 days/week for a total of 28 sessions following the assessment with Canadian Neurological Scale(CNS), Mini Mental Test(MMT), Berg Balance Scale(BBS), Barthel Index(BI) and Functional Independence Scale(FIM) in addition to the coordination and gait analysis. Results: It was found that incontinence, inability to stop walking, decreased knee control, 4 way sitting/standing balance problems were significant, while the coordination, orientation and cooperation problems were moderately worse. Although there were no pattern, balance and control gains in gait, it was found that sitting balance improved minimally following program. Pre- and post-treatment assessments' results (percentile changes) were 8.5-9.5 (8.7%) in CNS, 14-15 (3.33%) in MMT, 0-2 (3.57%) in BBS, 10-15 (05%) in BI and 37-40 (2.38%) in FIM, respectively. Conclusion: The disease activity cannot be controlled in majority of cases, despite the medical treatment approaches in MSA. We concluded that symptom specific physiotherapy and rehabilitation approaches, with long-terms, were one of the important choice in preventing functional deterioration and gaining improvements in despite of degenerative progression of MSA.

Keywords: Balance, Coordination, Gait, Multisystem Atrophy, Physiotherapy and Rehabilitation.

INTRODUCTION

Multi-system atrophy (MSA) is a sporadic and progressive neurodegenerative disease occurring at adult age, in which urogenital dysfunction, the parkinsonism, and the autonomic failure may develop in addition to cerebellar ataxia [1]. Annual incidence of MSA is 3 in 100,000.

In the literature review it was observed that there are limited number of studies with respect to the fields of MSA-related surgical interventions, medical treatments, urological problems, and otorhinolaryngology and that there are no studies dealing with the physiotherapy and rehabilitation applications, which have a role in the therapeutic treatment of MSA[2]. This case report addresses the physiotherapy and rehabilitation applications and their results on disability and functional health in a case with MSA diagnosis.

CASE REPORT

Demographic Information

A male patient, at 64 years of age, with a history of hypertension and type 2 diabetes mellitus, applied to the neurology department of a private health institution in October 2016, with complaints of balance problem and gait difficulty

which had been going on for 6 months and increasing progressively. In the report of T1 SAG AKS T2W AKS COR FLAIR AKS MR, obtained as a result of the magnetic resonance imaging (MRI) performed after the clinical examination, it was stated that "... severe cerebral and cerebellar atrophy. T2 and FLAIR hyperintensities and diffusion restriction (Neurodegenerative disease?) in the bilateral cerebellar peduncle and posterior corpus callosum. In the periventricular white matter, extensive T2 and FLAIR non-specific hyperintensities (ischemic-glycolytic changes?) ..." were recorded. And in his neurological examination conducted in November 2016, it was recorded as "... he was conscious, oriented, that there was no sensory and motor loss and no sensory deficit, no cranial deficit, reflexes were normoactive, tandem walking was ataxic and gait was right-side ataxic". In cranial MRI, the result of "... hyperintense areas were detected in bilateral cerebellar peduncles. It was observed that it held the given contrast minimally ..." was reported. Besides, BOS paraneoplastic panel was found as negative and in the abdominal

ultrasonographic imaging, no significant pathology was encountered.

In October 2017, he applied again to the neurology department of the same private health institution, with the deteriorated symptoms such as incontinence, falling, speech impediment, and fatigue in addition to his complaints. In his neurological examination, it is stated that "... cognitive impairment, bradykinesia, prolonged reaction time, postural instability (instant falling) ..." were found. He applied for physiotherapy and rehabilitation in October 2017, with the worsened complaints in speech, gait, and balance problems.

Physiotherapy and Rehabilitation Assessments

Balance, coordination, cognitive status, daily life activities, and level of independence were examined with Canadian Neurological Scale (CNS), Mini Mental Test (MMT), Barthel Index (BI), Berg Balance Scale (BBS) and Functional Independence Scale (FIM) besides motor functions, for the pre-treatment assessment of physiotherapy and rehabilitation program [3-5].

Physiotherapy and Rehabilitation Approaches

Totally 28 sessions of physiotherapy and rehabilitation program, three times a week, were

administered to our case with MSA diagnosis. The physiotherapy and rehabilitation applications included breathing exercises, strengthening weak and hypotonic muscles, balance and coordination exercises, and gait training;

Breathing Exercises: Thoracal expansion, diaphragmatic breathing, and pursed lip breathing exercises were performed, because the patient had been immobile for a long time and the secondary respiration muscles were weak.

Strengthening: The proprioceptive neuromuscular facilitation techniques were applied in order both to improve the strength and stabilization and to develop the balance and coordination.

Coordination: The Frenkel coordination exercises were applied for non-balance coordination and stabilization.

Balance Exercises: Balance exercises were applied at different positions (sitting, crawling, etc.).

Outcome Measures

The results of the first motor function evaluation are indicated in Table 1, and the results of before- and after-treatment CNS, MMT, BI, and FIM are shown in Table 2.

Table 1. Pre-treatment motor function disorders' record.

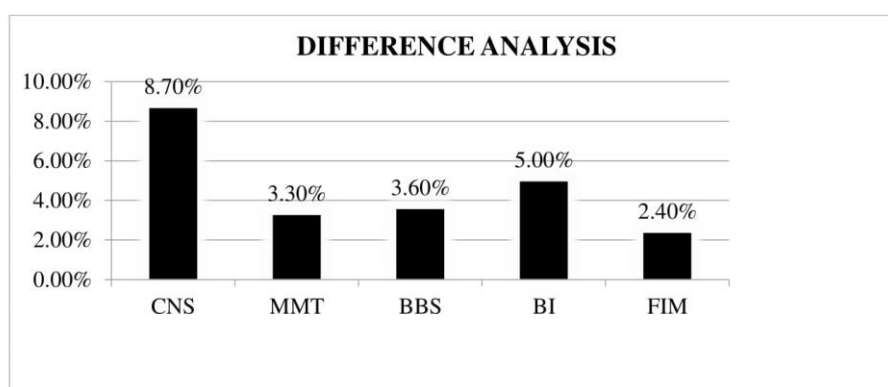
Motor Function Disorder	Presence
Hypotonia	+
Coordination disorder (knee-heel test)	+
Decreased knee control	+
The problem of sitting and standing balance (4 directional)	+
Ataxia gait	+
Can not stop gait	+
Dysarthria	+
Decreased orientation and cooperation	+
Urinary and fecal incontinence	+

In the post-treatment evaluation, it was observed that while he acquired no pattern, balance, and control gains with respect to walking, minimal sitting balance gains (the ability to stay for 4 s in sitting position without support) were achieved. Although on some days there were decreases in cognitive and motor responses of the patient in form of fluctuations, when the disease-specific degenerative progression was taken into account,

it allowed us to reach the conclusion that the ability to slow down and even to prevent the progressive deterioration rather than the achievements was the most important gain we obtained in this case. The pre-treatment and post-treatment results that the patient, to which we administered the physiotherapy and rehabilitation program, obtained are shown in Table 2, and the gap analysis of the results is shown in Figure 1.

Table 2. Pre- and post-treatment scores of cognitive status, motor function, balance, daily life activities, and level of independence.

	Pre-treatment	Post-treatment
Mini Mental Test (MMT)	14	15
Canadian Neurological Scale (CNS)	8.5	9.5
Barthel Index (BI)	10	15
Berg Balance Scale (BBS)	0	2
Functional Independence Measurement (FIM)	37	40



CNS: Canadian Neurological Scale, MMT: Mini Mental Test, BBS: Berg Balance Scale, BI: Barthel Index, FIM: Functional Independence Measurement

Figure 1. Gap analysis for pre- and post-treatment cognitive status, motor function, balance, daily life activities, and level of independence.

DISCUSSION

MSA is a neurodegenerative disease characterized by the effects of autonomic dysfunction, parkinsonism, cerebellar ataxia, and pyramidal symptoms with different rates [6]. While the onset of symptoms of MSA is at the ages of 60s, cases with the complaints at the ages of 40s have rarely been reported. Wenning et al reported that autonomic dysfunction develops in the early phase of the MSA-diagnosed individuals, and that 97% of them complain about it in their late phases [7]. In our case, it was found that both urinary and fecal incontinence were present, and that in the literature, autonomic dysfunction complaints are mostly in form of impotence in males and urinary incontinence in females.

The initial symptoms consist of the extrapyramidal abnormalities in 46% of the MSA-

diagnosed individuals, and it is seen in 91% of the cases through the disease course. While akinesia and rigidity are encountered more frequently, tremor is seen more rarely (29%). And the cerebellar symptoms are recorded in 47% of the cases in advanced phases [7]. In our case too, cerebellar symptoms such as hypotonus, coordination disorder, balance problem, and ataxic walking were also observed in addition to the akinesia symptoms such as not being able to stop walking.

While our patient got a grade of 8.5 from CNS before the treatment, he got zero score from Berg Balance Scale because of the severe balance problems. In addition, the fact that his grade from Barthel Index was 10 and was 37 from FIM, it reveals that our patient was fully dependent in terms of all daily activities. Levodopa was the

first anti-parkinsonian treatment option, and in late November 2016 levodopa was recommended to our patient after the neurological examination at Training and Research Hospital in Antalya. Although it is accepted that MSA patients do not respond to dopaminergic therapy or the response is inadequate, it was reported that the cases may benefit from levodopa in percentages up to 40% in early years, however, this effect usually disappears in a few years [6]. Although on some days there were decreases in cognitive and motor responses of the patient in form of fluctuations, when the disease-specific degenerative progression was taken into account, it allowed us to reach the conclusion that the ability to slow down and even to prevent the progressive deterioration rather than the achievements was the most important gain we obtained in this case. For this reason, the physiotherapy and rehabilitation approaches, planned as symptom-oriented, gain importance in the treatment of MSA cases. Following the 28-session physiotherapy and rehabilitation program, while no gait pattern, control gains were achieved, it was observed that there were gains in balance of sitting. It was found that the score of our patient from BBS was 2 after treatment, whereas it was 0 before treatment (Table 2).

Given that the paradoxical vocal cord movement observed during the early stages of MSA causes the functional airway obstruction with the adduction of the vocal cords during inspiration, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy is recommended also in the early stages of MSA [8]. Due the inactivity of our patient, and since decrease was observed in his respiratory capacity due to the direct primary and secondary effects of MSA, and for prophylactic purposes, sessions were initiated with the exercises of thoracic expansion, diaphragmatic breathing, and pursed lip breathing.

Although there are different and intensive medical treatment approaches for MSA, the disease activity cannot be successfully brought under control in the majority of cases. Today, the treatment of MSA is only symptomatic, and oriented towards the symptoms of parkinsonism and dysautonomia [9]. The physiotherapy and rehabilitation approaches administered to our patient were planned and implemented symptomatically and especially by focusing on imbalance in muscle strength, and balance and coordination problems. The program included both the Proprioceptive Neuromuscular

Facilitation and the Frenkel Coordination Exercises, with which we basically we aimed to improve the sense of position and the co-contraction power of the periarticular muscles as well as the stabilization ability. Although it was recorded that, after treatment, there was 5% improvement in Barthel Index and 2.4% improvement in Functional Independence Scale, our patient was still fully dependent. However, the 8.7% increase in CNS and 3.6% increase in BBS and the gains in sitting balance were the results that made both our patient and his relatives, who are responsible for his care, happy and it was perceived as encouraging. Cognitive impairment with frontal lobe dysfunction and depression seems to be more common than originally considered. In our case too, cognitive influence was observed, and in both CNS and MMT analysis it was determined that the cognitive influence was severe. It was thought that the improvement of 3.30, obtained after treatment, was likely to have arisen from the effect of exercise directly and besides this, both from the patient's attention and cooperation with respect to the exercises while doing the exercises and from the positive contribution of the processes of recalling the applications and exercises throughout the physiotherapy and rehabilitation program.

The main clinical features of MSA are akinetic-rigid parkinsonism, autonomic failure, urogenital dysfunction, cerebellar ataxia, and pyramidal signs in varying combinations. There are limited numbers of studies on MSA, in the literature. There was no current consensus on etiopathogenesis, the novel clinical diagnostic criteria, and the treatment strategies including disease-modifying drug trials in MSA. When we reviewed the literature no study, which includes physiotherapy and rehabilitation applied for these patients, was found. In addition to these, in general, the conducted studies are those that were carried out in the late stage of the disease and were related to vital functions. Therefore, our case report is the first study that focus on the treatment with physiotherapy and rehabilitation approaches in a case with MSA diagnosis.

CONCLUSIONS

We believe that, while the physiotherapy and rehabilitation applications are among the important options, these applications are required to be implemented for long periods in order to increase functionality and health status, and achieve improvements despite severe disability

and degenerative progress in MSA cases. This research will also help to develop novel supportive physiotherapy and rehabilitation methods that might improve the functional capacity and health status, facilitate early and long-term intervention and treatment. Importantly, more effort will be necessary to define symptom specific physiotherapy and rehabilitation strategies, which will ultimately lead to better quality of life and increased functionality of patients with MSA.

Acknowledgements: The authors would like to thank participant for his support.

Funding: None.

Associated Grant Projects: There is no associated grant project.

REFERENCES

- [1]. Dutra JR, Vasconcellos LFR., (2014), Livedo reticularis in multiple system atrophy: case report. *Rev Bras Neurol.*, 50(3):55-6. <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2014/v50n3/a4444.pdf>
- [2]. Yüksel ME., (2014), Multipl sistem atrofinin semptomatik tedavisinde cerrahi girişimler. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 7(3):11-7. <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/tubav/article/view/File/5000114400/5000118298>
- [3]. Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C., (1986), The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke.*, 17(4):731-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.17.4.731>
- [4]. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F., (2002), Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:273-81. <http://www.turkpsikiyatri.com/c13s4/standardize-mini.pdf>
- [5]. Toots A, Littbrand H, Lindelöf N, et al., (2016), Effects of a high-intensity functional exercise program on dependence in activities of daily living and balance in older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc.*, 64(1):55-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13880>
- [6]. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK., (2009), Multiple system atrophy: an update. *The Lancet Neurology.*, 8(12):1172-8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70288-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70288-1)
- [7]. Wenning GK, Shlomo YB, Magalhaes M, Danie SE, Quinn NP., (1994), Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain.*, 117(4):835-45. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/117.4.835>
- [8]. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E, et al., (2004), Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology.*, 63(5):930-2. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000137043.76383.A4>
- [9]. Kuzdas-Wood D, Irschick R, Theurl M, et al., (2015), Involvement of Peripheral Nerves in the Transgenic PLP- α -Syn Model of Multiple System Atrophy: Extending the Phenotype. *PLoS one.*, 10(10):e0136575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136575>

Ek-4. Etik Kurul Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 08/08/2019-E.54429



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu

Sayı :60116787-020/54429
Konu :Başvurunuz hk.

08/08/2019

Sayın Doç. Dr. Nilüfer ÇETİŞLİ KORKMAZ

İlgi :25.07.2019 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "**Multiple Skleroz tanılı bireylerde aerobik egzersizin nörofizyolojik değerler ve fonksiyonellik üzerine etkisinin araştırılması**" konulu çalışmanız **06.08.2019 tarih ve 14 sayılı** kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan

EK-5. Hasta Değerlendirme Formu

Tarih:

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
Katılımcı Değerlendirme Anketi

Adı Soyadı : _____ **Telefon:** _____ **Dosya No:** _____

Cinsiyet : Kadın **Yaş** : _____ **Kilo** : _____
 Erkek **Boy** : _____ **BMI** : _____

Çalışma Durumu : Tam Zamanlı **Medeni Durum** : Evli **İkamet Bölgesi** : Kentsel
 Kısmi Zamanlı Bekar Kırsal
 Çalışmıyor Ayrılmış(Dul)

Yardımcı cihaz kullanımı: Var Yok
Var ise, hangi cihazı kullanıyorsunuz?

Hastalığın türü : Relapsing Progresif Seyir Tipi(RPMS)
 Diğer Multiple Skleroz Tipleri

EDSS Skoru : _____ **Eğitim öğretim Düzeyiniz** : Okur yazar değil
 İlköğretim
 Ortaöğretim
 Üniversite
 Yüksek lisans

En son atak tarihi : _____

MS Başlangıç Tarihi : _____

Kullandığı ilaç : _____

Özgeçmiş : _____

Soygeçmiş : _____

	TÖ	TS		TÖ	TS
VO ₂ Maks			Ventilasyon (dk) (VE _{zirve})		
Kalp Hızı _{zirve}			Oksijen Satürasyonu		
İrisin Miktarı					

EMG Değerleri:

MODİFİYE BORG SKALASI

0 :	Hiç nefes darlığı yok
0,5:	Çok çok hafif nefes darlığı var
1 :	Çok hafif
2 :	Hafif
3 :	Orta
4 :	Biraz şiddetli
5 :	Şiddetli
6 :	
7 :	Çok şiddetli
8 :	
9 :	Çok çok şiddetli
10 :	Maksimal

MULTİPL SKLEROZ FONKSİYONEL KOMPOZİT

İsim:

Tarih -1:

Tarih -2 :

25 Adım Yürüme Testi

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Deneme 1	Deneme 2	Deneme 1	Deneme 2
25 Adım Yürüme Testi / Süre (sn)				

9 DELİKLİ TEST

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Dominant El	Non-Dominant El	Dominant El	Non-Dominant El
1. deneme süresi				
2. deneme süresi				
ORTALAMA				

Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi (PASAT)

Tedavi Öncesi	Pratik 1		Pratik 2	
	Toplam Doğru	Doğru Yüzdesi	Toplam Doğru	Doğru Yüzdesi
PASAT Form				

Tedavi Sonrası	Pratik 1		Pratik 2	
	Toplam Doğru	Doğru Yüzdesi	Toplam Doğru	Doğru Yüzdesi
PASAT Form				

ATAKSİ DEĞERLENDİRME VE DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (SARA)

<p>1.YÜRÜYÜŞ</p> <p>Hasta (1) yüzü duvara dönerek yürür, yüzünü yürüme yönünün tersine çevirir ve (2) destek almadan tandem (topuk-burun) yürüyüşü yapar.</p> <p>0- Normal; yürüme, dönme ve tandem (topuk-burun) yürüyüşünde zorluk yok (1 yanlış adıma izin verilir)</p> <p>1- Yalnızca tandem yürüyüşünde 10 ardışık adımda görülebilen hafif zorluk</p> <p>2- Belirgin anormal, 10 adımdan fazla tandem (topuk-burun) yürüyemez</p> <p>3- Kayda değer sendeleme, yarım dönmede zorluk fakat destek olmadan yapabilir</p> <p>4- Belirgin sendeleme, duvarın aralıklı olarak desteği gerekir</p> <p>5- Ciddi sendeleme, sürekli olarak bir bastona veya bir koldan hafif desteğe ihtiyaç duyar</p> <p>6- Yalnızca tam bir destek ile (2 baston veya bir kişinin eşliğinde) 10 metreden fazla yürüyebilir</p> <p>7- Yalnızca tam bir destek ile 10 metreden az yürüyebilir</p> <p>8- Destekli bile yürüyemez</p>	<p>2.DURUŞ</p> <p>1) Nötral pozisyon, 2) Ayaklar birbirine paralel, bitişik, 3) Tandem (Her iki ayak bir çizgide, topuk-parmak arası boşluk yok, ayakkabısız, gözler açık). Her durum için 3 deneme yapılır, en iyi deneme değerlendirilir.</p> <p>0- Normal, 10 sn'den fazla tandem (topuk-burun) durabilir</p> <p>1- Ayaklar bitişik salınım olmaksızın durabilir, tandemda 10 sn'den fazla duramaz</p> <p>2- 10 sn'den fazla tandem durabilir, fakat salınımlar olur</p> <p>3- 10 sn'den fazla nötral pozisyonda desteksiz durabilir, ancak ayaklar bitişik duramaz</p> <p>4- Aralıklı destek ile 10 sn'den fazla nötral pozisyonda durabilir</p> <p>5- Bir koldan sürekli destek alarak 10 sn'den fazla nötral pozisyonda durabilir</p> <p>6- Bir kolun sürekli desteği ile bile 10 sn'den fazla ayakta duramaz</p>
SKOR	SKOR
<p>3.OTURMA</p> <p>Ayaklar destek olmadan, gözler açık, kollar öne doğru uzanmış pozisyonda yataкта oturur.</p> <p>0- Normal, 10 sn'den fazla oturmada zorlanmaz</p> <p>1- Hafif zorluk, aralıklı salınım</p> <p>2- Sürekli salınım, fakat 10 sn'den fazla desteksiz oturabilir</p> <p>3- Aralıklı destek ile 10 sn'den fazla oturabilir</p> <p>4- Sürekli destek olmaksızın 10 sn'den fazla oturamaz</p>	<p>4.KONUŞMA BOZUKLUĞU</p> <p>Normal konuşma sırasında değerlendirilir.</p> <p>0- Normal</p> <p>1- Konuşma bozukluğu hasta tarafından belirtilir</p> <p>2- Konuşmada bozulma var, fakat konuşma kolay anlaşılabilir</p> <p>3- Zaman zaman kelimeleri anlamak zordur</p> <p>4- Çoğu kelimeyi anlamak zor</p> <p>5- Sadece tek kelimeler anlaşılabilir</p> <p>6- Konuşma anlaşılmaz, anartri</p>
SKOR	SKOR

5.PARMAK TAKİBİ Hasta oturur. Gerekirse ayaklarından, gövdesinden destek almasına izin verilir. Uygulayıcı hastanın önüne oturur. Hastadan yaklaşık %50'sine uzanabileceği şekilde, frontal planda ardışık 5 ani ve hızlı noktaya ulaşması istenir. Hareketlerin frekansı her 2 saniyede bir ve 30 cm amplitüdü olmalıdır. Hastadan işaret parmağı ile hareketleri olabildiğince hızlı takip etmesi istenir. Son 3 hareketin ortalama performansı değerlendirilir.			6.PARMAK-BURUN TESTİ Hasta oturur, gerekirse ayak ve sırt desteğine izin verilir. Hastanın %90 ulaşabileceği frontal alanda hastadan işaret parmağını burundan uygulayıcının parmağına doğru tekrarlı hareketi istenir. Hareketler orta hızda uygulanmalı. Hareketlerin ortalama performansı kinetik tremorun amplitüdüne göre değerlendirilir.		
0- Dismetri yok 1- Dismetri, altında/hedeften şaşma <5 cm 2- Dismetri, altında/hedeften şaşma < 15 cm 3- Dismetri, altında/hedeften şaşma > 15 cm 4- 5 hedef hareketi gerçekleştiremez .			0- Tremor yok 1- 2 cm'den küçük amplitütlü tremor 2- 5 cm'den küçük amplitütlü tremor 3- 5 cm'den büyük amplitütlü tremor 4- 5 hedef hareketi yapamaz		
SKOR	SAĞ	SOL	SKOR	SAĞ	SOL
Her iki tarafın ortalaması (sağ+sol /2)			Her iki tarafın ortalaması (sağ+sol /2)		
7. HIZLI ALTERNATİF EL HAREKETLERİ Hasta rahat bir şekilde oturur. Gerekirse sırt ve gövde desteğine izin verilir. Hastadan elini uyluğun üzerine koyarak 10 tekrarlı hızlı ve tam pronasyon-supinasyon hareketi istenir. Hareket uygulayıcının gösterdiği hızda yapılmalıdır. (7 sn içinde 10 döngü)			8.TOPUK KAYDIRMA Hastadan ayağını kaldırmayı, topuğu ile karşı dizine dokunması, topuğunu ayak bileğine doğru kaydırması istenir ve bacak yatağın üzerine uzatılır. 3 kez tekrarlanır. Aşağı doğru hareketler 1 sn içinde uygulanır. Eğer tüm 3 uygulamada tibia ile temas yoksa "4" olarak değerlendirilir.		
0- Normal, herhangi bir düzensizlik yok (10 sn'den kısa sürede tamamlar) 1- Hafif düzensiz (10 sn'den kısa sürede tamamlar) 2- Belirgin düzensizlik, tek bir harekette zorlanma, bozukluk var (10 sn'den kısa sürede tamamlar) 3- Çok düzensiz, tek bir harekette zorlanma, bozukluk var (10 sn'den uzun sürede tamamlar) 4- 10 döngüyü tamamlayamaz			0- Normal 1- Hafif anormal, tibia ile temas sürdürülür 2- Belirgin anormal, 3 siklus süresince 3 kez tibiadan sapma görülür 3- Ciddi anormal, 3 siklus süresince 4 veya daha fazla tibiadan sapma görülür		
SKOR	SAĞ	SOL	SKOR	SAĞ	SOL
Her iki tarafın ortalaması (sağ+sol /2)			Her iki tarafın ortalaması (sağ+sol /2)		

Tarih:/...../.....

Adı Soyadı:

YORGUNLUK ETKİ ÖLÇEĞİ

Bugün de dâhil olmak üzere geçen ay içerisinde ne kadar yorgunluk problemi yaşadığınızı öğrenmek istiyoruz. Lütfen **tüm ifadeleri dikkatlice** okuyunuz. **Yorgunluğunuz nedeniyle** aşağıdaki durumlarda ne derece problem yaşadığınızı seçeneğin solundaki parantezin içine çarpı (x) işareti koyunuz.

1. Kendimi daha az uyanık hissediyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
2. Dikkatimi uzun süre toplamakta zorluk çekiyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
3. Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
4. Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
5. Karar vermekte güçlük çekiyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
6. Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şey yapmak için daha az istekliyim.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
7. Düşünmeyi gerektiren görevleri eskisine göre daha zor tamamlıyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
8. Evde veya işte iş yaparken düşüncelerimi toplamak zor geliyor.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
9. Düşünce hızımın yavaşladığını hissediyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
10. Konsantre olmakta güçlük çekiyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor

11. Daha sakar ve dağınığım.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
12. Fiziksel aktivitelerimde daha dikkatli olmalıyım.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
13. Fiziksel güç gerektiren herhangi bir işi yapmaya daha az istekliyim.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
14. Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
15. Kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
16. Fiziksel rahatsızlığım arttı.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
17. Fiziksel güç gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
18. Diğer insanlara nasıl grndğm konusunda endişeliyim.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
19. Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
20. Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek istiyorum.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
21. Kendimi sosyal ilişkilerden daha fazla soyutlanmış hissediyorum.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
22. İş yükümü veya sorumluluklarımı azaltmak zorundayım.
() Böyle bir problemim yok () nemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () ok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor

23. Daha huysuzum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
24. Ev içerisinde veya dışarıda çalışma etkinliğim azaldı.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
25. Benim için iş yapmaları veya bana yardım etmeleri için başkalarına daha fazla bek
bağlamak zorunda kalıyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
26. Deha sinirliyim ve daha kolay öfkeleniyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
27. Sosyal aktivitelere katılmak için daha az istek duyuyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
28. Kendi evimin dışında çok az sosyal ilişkim var.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
29. Normal günlük olaylar bana stres veriyor.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
30. Bana stres verecek durumlardan kaçınıyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
31. Yeni bir şeyle ilgilenmek bana zor geliyor.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
32. İnsanların benden istediklerini karşılayamadığımı düşünüyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
33. Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
34. Cinsel aktivitelerle daha az ilgileniyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor

35. Duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
36. Aile aktivitelerine tam olarak katılmakta güçlük çekiyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
37. Aileme olması gerektiği kadar duygusal destek veremiyorum.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
38. Küçük zorluklar gözümde büyüyor.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
39. Aktiviteleri ileriye yönelik planlamakta zorluk çekiyorum, çünkü yorgunluğum aktiviteleri engelleyebilir.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor
40. Yorgunluk evimin dışına yolculuk yapmamı kısıtlıyor.
() Böyle bir problemim yok () Önemli problem yaratıyor
() Biraz problem yaratıyor () Çok önemli problem yaratıyor
() Orta derecede problem yaratıyor

BECK DEPRESYON SKALASI

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

- (1) Gelecek için karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.

3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

- (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
- (2) Geçmiş baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

- (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Herşeyden sıkılıyorum.

5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6 (0) Kendimden memnunum.

- (1) Kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime kızgınım.
- (3) Kendimden nefrete ediyorum.

7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

- (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
- (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
- (3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kaba hat buluyorum.

8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

- (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
- (3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.

- (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
- (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
- (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

10-16 puan= Hafif düzeyde depresif belirtiler
17-29 puan = Orta düzeyde depresif belirtiler
30-63 puan = Şiddetli depresif belirtiler

11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

- (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
- (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
- (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.

12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- (2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
- (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.

- (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
- (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

- (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
- (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
- (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15 (0) Uykum her zamanki gibi.

- (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
- (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
- (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

- (1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
- (2) Her şey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17 (0) İştahım her zamanki gibi.

- (1) Eskisinden daha iştahsızım.
- (2) İştahım çok azaldı.
- (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

- (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
- (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
- (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

- (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
- (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
- (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

- (1) Eskisine oranla sekse ilğim az.
- (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
- (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.

- (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
- (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
- (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Tarih: .../.../.....

Adı Soyadı:

LEEDS ÖLÇEĞİ

Aşağıda bazı ifadeler verilmiştir. Her ifadeyle ilgili **4 seçenek** vardır. Lütfen **tüm ifadeleri dikkatlice** okuyunuz. İfadenin altındaki seçeneklerden sizin **geçen ayki durumunuza** en yakın olan seçeneğin solundaki parantezin içine çarpı (×) işareti koyunuz.

- Sağlığım ailem ile olan ilişkilerimi etkilemektedir.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç
- Yalnız olduğumu hissediyorum.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç
- Görünüşümün iyi olduğunu hissediyorum.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç
- Sağlığım için endişeliyim.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç
- Başkalarının bana olan tavırları konusunda endişeliyim.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç
- Yorgun olduğumu hissediyorum.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç
- Her zamanki kadar enerjim var.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç
- Geleceğim konusunda mutluluk duyuyorum.
() Çok fazla () Oldukça () Biraz () Hiç

Ek-6. Resim Çekimi ve Kullanımı Yayın Hakkı Devir Sözleşmesi Formu

Çalışma sırasında çekilmiş fotoğraflarımın gereği halinde, kimlik bilgilerim verilmeyecek şekilde GÖZLERİ AÇIK/KAPALI olarak bilimsel çalışmalar, tezler, eğitim faaliyetleri ve bilimsel yayınlar için kullanılmasına İZİN VERDİĞİMİ beyan ederim.

Akademik çalışmalarda yayınlanacak resimlerimin yazım ve yayın kurallarına uygun olarak hazırlanıp sunulmasından Proje yürütücüsü sorumludur (03/08/2020).

Gönüllü / Hasta Adı Soyadı: Naile Yeşim ÇAYLIKOCA

İzni veren kişi (Gönüllü / Hasta ya da velisi / vasisi)* Adı Soyadı İMZA:

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ Adı Soyadı İMZA: Nilüfer ÇETİŞLİ KORKMAZ

*NOT: Reşit olmayan bireyler adına aileleri tarafından imzalanacaktır.