



Araştırma Makalesi / Research Article

Multiple Sklerozlu Hastalarda Gevşeme Egzersizlerinin İmmün Sistem, Hormonlar Üzerine Etkisinin, Yaşam Kalitesi ve Yorgunluk Düzeyleri ile Karşılaştırılması

A Comparison of The Effect of Relaxation Exercises on The Immune System and Hormones with Quality of Life and Fatigue Levels in Multiple Sclerosis Patients

Nurgül Güngör TAVŞANLI¹, Melike BATUM², Aysin KISABAY AK², Nurcan ÇELİK², Dilek HACIVELİOĞLU^{1,3}, İffet Ezgi ÖZEL¹, Hatice MAVİOĞLU², Funda KOSOVA⁴

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Manisa, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı multiple sklerozlu (MS) hastalarda gevşeme egzersizlerinin, immün sistem, üzerine etkilerini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Araştırma, randomize kontrollü ve deneysel bir çalışma olarak planlanmıştır. Araştırma, bir üniversite hastanesinin nöroloji kliniğinde MS tanısı almış 60 kişiden oluşan müdahale grubu ve kontrol grubu ile yürütülmüştür. Müdahale grubuna altı hafta boyunca haftada bir gün progresif gevşeme egzersizleri (PRE) uygulanmıştır. Kontrol grubuna PRE uygulanmamıştır, sadece rutin kontroller ve bakım verilmiştir. Veri toplama aşamasında ‘Hasta Tanıtım Formu’, ‘Yorgunluk Şiddet Ölçeği’ ve ‘Multiple Sclerosis International Quality of Life’ formları kullanılmıştır. Her iki gruptaki hastalardan kan örnekleri alınmıştır. Tüm kan örnekleri toplandıktan sonra TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17, östrojen, testosteron ve oksitosin seviyeleri ELISA testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Müdahale grubu MS hastalarının PRE sonrası; östrojen, testosteron ve oksitosin hormon düzeylerinin kontrol grubu MS hastalarından daha yüksek olması ve TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10, IL-17 düzeylerinin kontrol grubu MS hastalarından daha düşük olması gevşeme egzersizlerinin hastaların immün sistemleri ve hormonları üzerinde olumlu etkisinin olduğu ve dolayısıyla yorgunluk şiddet ölçeği puanlarının düşmesi, yaşam kalitesi puanlarının artması üzerinde de olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir (p<0.05).

Sonuç: Altı hafta boyunca haftada bir yapılan PRE'nin altı hafta sonunda yorgunluk skorunu önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multiple Sklerozus, Progresif gevşeme egzersizleri, İmmün sistem, Hormonlar, Yaşam kalitesi

Abstract

Aim: The aim of this study is to assess the effects of relaxation exercises on the immune system, hormones, fatigue levels and quality of life of MS patients.


Material and Method: The research was planned as a randomized controlled and experimental study. The research was conducted at the Neurology Clinic of University Hospital with an intervention group and a control group, each of 60 individuals diagnosed with MS. The intervention group was given a Progressive Relaxation Exercises (PRE) on one day a week for six weeks. The control group was not given PRE, and only received routine checks and care. Blood samples were taken from patients in both groups. After collection of all blood samples were analyzed by ELISA test for levels of TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17, estrogen, testosterone and oxytocin.

Results: Comparing the values of the intervention group before PRE with the control group, significantly lower values were found of the anti-inflammatory marker IL-4 in the whole group, in males and in females and of estrogen in the whole group and in females, and significantly higher levels of oxytocin and testosterone in the whole group and in females (p<0.05).

Conclusion: PRE carried out once a week for six weeks significantly reduced the fatigue score and improved the quality of life at the end of the six weeks.

Key words: Multiple Sclerosis, Progressive Relaxation Exercises, Immune system, Hormones, Quality of life




İletişim adresi/Address for Correspondence:


Nurgül Güngör Tavşanlı  <https://orcid.org/0000-0002-1831-2171>

Adres: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Uncubozköy Sağlık Kampüsü Yunusemre / Manisa E-mail: nurgul.gungor@hotmail.com

Telefon: +90 236 2330904 (5861)

Dilek Hacivelioglu  <https://orcid.org/0000-0003-4806-6888>, Melike Batum  <https://orcid.org/0000-0002-0627-8914>, Aysin Kisabay  <https://orcid.org/0000-0002-5728-9824>,

Nurcan Çelik  <https://orcid.org/0000-0002-4323-6430>, İffet Ezgi Özel  <https://orcid.org/0000-0003-1472-044X>, Hatice Mavioğlu  <https://orcid.org/0000-0003-2909-1607>,

Funda Kosova  <https://orcid.org/0000-0001-8070-5067>

Geliş Tarihi/Received: 3 Ağustos 2023. Kabul Tarihi/Accepted: 10 Kasım 2023. Çevrimiçi Yayın: Published Online: 31 Aralık 2023

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Hastalığın prevalansı 0.5-1/1000'dir. 18-50 yaşları arasında, kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak görülür. Etiyolojide, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim önemli rol oynamaktadır^{1,2}.

Klinikte en sık görülen semptomlar, güçsüzlük, duyu kaybı, görme kaybı, çift görme, yürüyememe, dengesizlik, sfinkter kusurları ve kognitif bozukluktur. MS kliniği en sık ataklar şeklinde seyretmektedir. Hastalığın gidişatı bireyler arası farklılık gösterir. Her MS atağında akson yıkımı da söz konusudur ve akson kaybı kalıcı hale geldiğinde nörolojik defisit ilerleyici olur^{2,3}. Yorgunluk (fatigue) da MS hastalarında çok yaygın görülen bir semptomdur. MS yorgunluğu kişiden kişiye değişen fiziksel ya da zihinsel enerji eksikliğidir⁴. Hormonların, proinflamatuvar sitokinlerin, immün sistem işleyişinin bozulmasının, beyin alanlarındaki değişimlerin, psikiyatrik bozuklukların, uyku kalitesi ve başka otoimmün hastalık varlığının MS yorgunluğunda rol oynayan faktörler olduğu belirtilmektedir⁵. Klinik seyir oldukça geniş bir yelpaze göstermektedir. MS'li hastalarda başlangıçta ataklar sırasında yaşam kalitesinde bozulma olurken, ilerleyen yıllarda kalıcı özürüllüğün artması yaşam kalitesindeki bozulmanın sürekli olmasına neden olur. Hastalar, hastalık yükü dışında, iş-ekonomik kayıp, statü kaybı gibi diğer sosyal kayıplarla da karşı karşıya kalmaktadır⁶.

Multiple sklerozda T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin infiltrasyonunun yanı sıra demiyelinizasyon ve aksonal hasar patolojiden sorumludur⁷. Lokal ödem, perivasküler inflamasyon, sitokinler ve nörotoksik maddelerin üretimi gibi patolojik olaylar demiyelinizasyona sebep olmaktadır. İnflamasyon ağırlıklı akut bir sürecin yanı sıra, aksonal kayıp ve gliozisle sonuçlanan kronik değişiklikler de görülebilmektedir⁸. Sitokinler; hücre büyümesi, doku tamiri, hücrenin yeniden yapılanması ve immün cevabın düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtların oluşmasında hücreler arası iletişimi sağlayan protein ya da glikoprotein yapıda moleküllerdir. Sitokinler doğal ve edinsel immünitinin aktivasyonu sırasında üretilmekte ve inflamatuvar yanıtı başlatarak, edinsel immün cevabın niteliğini belirlemektedir. MS'in

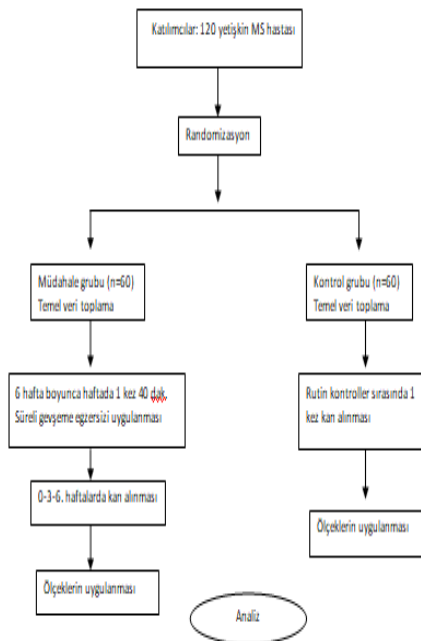
etiopatogenezinde Tip I (proinflamatuvar) ve Tip II (antiinflamatuvar) sitokinler arasındaki dengesizlik önemli bir yer tutmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler; tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), tümör nekrozis faktör-beta (TNF- β), interlökin (IL)-1, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, interferon-gama (INF- γ) olup immün cevabı başlatmak ve sürdürmek için inflamasyonun başlangıcında salınırlar. Antiinflamatuvar sitokinler ise IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 olup inflamasyonun daha ileri safhalarında salgılanarak inflamatuvar yanıtı kontrol ederler. Hastalarda akut atak döneminde TNF- α , INF- γ , IL-1 ve IL-12 gibi Tip I sitokinlerin salınımı artmakta, transforming growth faktör-beta (TGF- β), IL-10 ve IL-13 gibi Tip II sitokinlerin salınımı ise azalmaktadır. Hastalığın remisyon döneminde ise bunun tam tersi olmaktadır^{9,10}.

Multiple skleroz patogenezindeki inflamasyonda rol alan diğer faktör ise seks hormonları oksitosin ve testesterondur¹¹. Östrojenin antiinflamatuvar, progesteronun ise antiinflamatuvar, nöroprotektif ve promiyelinizan etkileri bulunmaktadır. Düşük östrojen düzeyleri Th1 tipi proinflamatuvar yanıtı artırırken, yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri Th2 tipi yanıtı artırır, nitrik oksit ve TNF- α üretimini inhibe ederek mikroglial aktiviteyi düşürür. Kadınlarda menstürasyon döneminden önce MS ataklarında alevlenme olduğu gösterilmiştir. Bu alevlenme östrojen ve progesteron düzeylerinin çok düşük olmasına bağlanmıştır^{12,13}. Östrojen ve progesteronun çok yüksek olduğu gebeliğin son trimestrinde atak oranı belirgin azalırken, doğum sonrası dönemde hormonların düşmesi ile birlikte atak sıklığı ve şiddeti artmaktadır¹⁴. Lee ve arkadaşları da, MS ataklarında doğum sırasında azalmanın oksitosin hormonuna bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁵. Testesteron ise erkek MS'li hastaların %40'ında düşük saptanmıştır. Erkeklerde düşük testesteron düzeyi MS için risk faktörü olabilmektedir. Testesteron düşüklüğünün fiziksel ve kognitif dizabilite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁶⁻¹⁸. Sonuç olarak sitokinler ve hormonların MS hastalığı patogenezi ve prognozunda etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar vardır. Multiple skleroz tanılı hastalar ağrı, stres, yorgunluk gibi şikayetleri ve hastalığa bağlı semptomları azaltmak amacıyla tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine yönelmektedir¹⁹. Bu hastaların tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerini kullanma oranlarının bölgele-

göre değişmekle birlikte tüm dünyada yaygın olarak tercih edildiği belirtilmektedir²⁰. Özellikle MS yorgunluğunda ilaç tedavisinin yanı sıra düzenli egzersiz ve enerji yönetimi gibi faydalı yöntemler önerilmektedir²¹. Egzersizin MS'li bireylerde genel yaşam kalitesini geliştirmek, kasları güçlü, eklemleri hareketli tutmak, koordinasyon ve dengeye yardımcı olmak gibi faydaları vardır²². Progresif gevşeme egzersizleri, büyük kas gruplarının ellerden ayaklara kadar bilinçli olarak esnetilmesini ve gevşemesini sağlayan egzersiz çeşididir. Gevşeme tekniklerinin anksiyete, stres, kas gerginliği, ağrı, uyku ve yorgunluk üzerine faydalı olduğu belirtilmektedir^{23,24}. Ayrıca gevşeme egzersizlerinin sempatik sinir sistemi aktivitesini düzenlediği ve kortizol seviyelerini azalttığı ileri sürülmüştür. Aynı zamanda immün fonksiyonlar üzerine de önemli modülatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir²⁵. Çalışmamızda MS'li hastalarda gevşeme egzersizlerinin, immün sistem, hormonlar, yorgunluk düzeyi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma yöntemi genel akış şeması şeklinde gösterilmektedir.



Şekil 1: Araştırma Tasarım Şeması

Araştırma Tasarımı

Bu çalışmada randomize kontrollü deneysel araştırma yöntemi kullanılmıştır (Şekil 1).

Araştırmanın yapıldığı yer ve örneklem

Araştırma, 26.02.2018 ve 31.05.2019 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Nöroloji Kliniğinde MS tanısı almış 60 müdahale grubu, 60 kontrol grubu ile yürütülmüştür. Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü G-Power istatistiksel yazılımında güç analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Güç analizinde etki büyüklüğü 0.88, önemlilik düzeyi 0.05 ve temsil gücü 0.98 saptanmıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

Araştırmaya;

- * MS tanısı almış olan,
- * En az 6 aydır aynı ilacı kullanıyor olan,
- * 18–65 yaş arasında,
- * Başka bir kronik hastalığı olmayan ve
- * Psikoaktif ilaç kullanmayan MS'li hastalar

dahil edilmiştir.

Müdahale ve kontrol grubuna alınacak hastalar; yaş, cinsiyet, medeni durum, hastalık süresi, aldıkları ilaç ve Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği) puanı gibi sosyodemografik ve hastalık özellikleri açısından randomizasyonda eşleştirilmiştir.

Müdahale grubu ve müdahale protokolü

Müdahale grubundaki hastalara önce hasta tanıtım formu doldurulmuş ve nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS hesaplanmıştır. Gevşeme egzersizleri, bu konuda daha önceden sertifika almış olan araştırma ekibi tarafından uygulanmıştır. Egzersizler önce uygulamayı yaptıracak araştırmacılar tarafından MS'li hastalara öğretilmiş ve 6 hafta boyunca haftada 1 gün 40 dakika olacak şekilde yaptırılmıştır. Hastaların aynı egzersizleri öğretildiği gibi evde yapması istenmiştir. Hastalar araştırmacılar tarafından telefon ile aranarak egzersizleri uygulamaları konusunda hatırlatma yapılmıştır. Gevşeme egzersizleri sakin, sessiz, loş bir odada, rahat bir koltuğa yatırılan hastaya uygulamayı yaptıran araştırmacılar tarafından verilen sesli direktiflerle, önce solunum egzersizleri ile başlanarak, sonra sırasıyla yüz, boyun, omuz, sağ ve sol kol, karın, sağ ve sol bacak kaslarını germe ve gevşetme şeklinde uygulanmıştır. Gevşeme egzersizlerinin uygulaması tedaviden sorumlu hekimin

yakın gözetiminde yapılmıştır. Normal rutin kontroller sırasında MS'li hastalardan kan alınmaktadır. Bizim çalışmamız içinde bu rutin kontrol sırasında deney grubundan 0-3-6. haftalar da olmak üzere 3 kez 1 cc kan alınmıştır. Kanlar -80 derecede çalışılana kadar saklanmıştır. Tüm kanlar toplandıktan sonra TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10, IL-17, östrojen, testesteron ve oksitosin seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Ayrıca hastalara 0. haftada ve 6. haftada Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve MuSiQoL-31 ölçeği kısa formu doldurulmuştur.

Kontrol grubu

Kontrol grubundaki hastalara da önce hasta tanıtım formu doldurulmuş ve nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS hesaplanmıştır. Bu gruptaki hastalara progresif gevşeme egzersizleri uygulanmamıştır, rutin bakım ve tedavileri sürdürülmüştür. Kontrol grubundan 1 kez rutin kontrolleri sırasında alınan kan örneklerinden 1 cc kan alınmıştır. Kanlar -80 derecede çalışılana kadar saklanmıştır. Tüm kanlar toplandıktan sonra aynı analiz yöntemiyle çalışılmıştır. TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10, IL-17, östrojen, testesteron ve oksitosin seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak analiz yapılmıştır. Ayrıca bu hastalara da bu ilk değerlendirmede Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve MuSiQoL-31 ölçeği kısa formu doldurulmuştur. Çalışma tamamlandıktan sonra kontrol grubu hastalara da araştırma ekibi tarafından gevşeme egzersizleri öğretilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Hasta Tanıtım Formu: Araştırmaya katılan tüm hastalar yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, MS öyküsü, hastalığın tipi, EDSS puanları, fizyoterapi ve rehabilitasyon tedavisi alıp almadığı, yardımcı alet kullanıp kullanmadığı açısından sorgulanıp veriler kaydedilmiştir. Hem müdahale hem de kontrol grubu hastalara ilk görüşmede yani 0.haftada doldurulmuştur.

Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği-Expanded Disability Status Scale (EDSS): Multiple skleroz hastalarında hekim görüşmesi ve nörolojik muayene baz alınarak, nörolojik bozukluğun özürülük ile beraber değerlendirilmesini sağlayan ve yaygın kullanılan bir ölçektir. 0-10 arası 20 basamaktan oluşur. Sıfır normal nörolojik muayene değerlendirme sonucu, 10 ise MS nedeniyle

ölüm anlamına gelir. Puan artışları MS'in kötüye gittiğini gösterir. EDSS puanlaması ambulasyon durumuna ve yedi tane nörolojik fonksiyonel sistemin (FS) muayenesine göre hesaplanır. FS'ler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve barsak, görsel, serebral-yorgunluk şeklindedir²⁶. Hem müdahale hem de kontrol grubu hastalara ilk görüşmede, 0. haftada uygulanmıştır.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, multipl sklerozlu hastaların yorgunluk şiddetini ölçmek için Krupp ve ark. tarafından geliştirilmiştir²⁷. Dokuz sorudan oluşan likert tipi bir ölçektir. Her soru 1 (kesinlikle katılmıyorum) ile 7 (kesinlikle katılıyorum) arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin puanı soruların ortalama değeridir. Puanın yüksek olması yorgunluk şiddetinin arttığını gösterir. Ölçeğin Türkçe versiyonu Armutlu ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir²⁸. Yorgunluk Şiddet Ölçeği müdahale grubuna 0 ve 6. haftalarda uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise sadece 0. haftada uygulanmıştır.

Multipl Skleroz Uluslararası Yaşam Kalitesi-31 - Multiple Sclerosis International Quality of Life-31 Kısa Form: Yaşam kalitesini ölçmek için, Multiple Sclerosis International Quality of Life – (MuSiQoL) anketi kullanılmıştır. MusiQoL 9 alt grup ve 74 sorudan oluşan geniş kapsamlı bir ölçektir. MuSiQoL'un geçerlilik ve güvenilirlik analizi, içinde Türkiye'nin de bulunduğu ve 14 ayrı dilin konuşulduğu toplam 20 ülkede yapılmıştır. Daha sonra MusiQoL'un 31 sorudan oluşan kısa formu da geliştirilmiştir. Toplam skor 0 ile 100 arasındadır. Puanlamada 0 (31 x 0=0) kötü yaşam kalitesine, 100 (31 x 4=124) mükemmel yaşam kalitesine işaret eder²⁹. MuSiQoL-31 ölçeği kısa formu müdahale grubuna 0 ve 6. haftalarda uygulanmıştır. Kontrol grubuna sadece 0. haftada uygulanmıştır.

Verilerin Analizi

Araştırmadan elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için frekans, yüzde dağılımı ve ortalama değerler hesaplanmıştır. Müdahale grubu hastalardan elde edilen 0, 3 ve 6. haftalarda doldurulan Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve Multipl Sklerozis Uluslararası Yaşam Kalitesi Ölçeği puanlarının değerlendirilmesinde bağımlı gruplarda Mc

Nemar testi uygulanmıştır. Ölçeklerin gevşeme egzersizleri öncesi ve sonrası puanlarının karşılaştırmasında Paired Samples t-testi kullanılmıştır. Araştırmaya katılan hastaların ölçeklerden aldığı puan ile kan örneği analizleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde korelasyon testi uygulanmıştır. Nonparametrik verilerin analizinde Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın etik izni Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulundan alındı (25/10/2017 tarih ve 64 sayılı) ve hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Helsinki Deklarasyonu'nuna uygun çalışma için sözlü ve yazılı onamları alındı.

BULGULAR

Tablo 1. Grupların Sosyo-Demografik Özellikleri

	Müdahale n (%)	Kontrol n (%)	TOPLAM n (%)	Ki kare Değeri (p değeri)
Yaş	Mean±SD:40.48±10.24 Min:23 Max:62	Mean±SD:40.53±10.69 Min:23 Max:64	Mean±SD:40.50±10.46 Min:23 Max:64	
23-43 yaş	39 (52.7)	35 (47.3)	74 (100.0)	0.564 (0.453)
44-64 yaş	21 (45.6)	25 (54.4)	46 (100.0)	
Cinsiyet				
Kadın	38 (50.7)	37 (49.3)	75 (100.0)	0.036 (0.850)
Erkek	22 (48.9)	23 (51.1)	45 (100.0)	
Eğitim Durumu				
İlköğretim	9 (25.0)	27 (75.0)	36 (100.0)	
Lise	28 (65.1)	15 (34.9)	43 (100.0)	13.540 (0.001)*
Üniversite	23 (56.1)	18 (43.9)	41 (100.0)	
Hastalık Tipi				
RRMS	54 (48.6)	57 (51.4)	111 (100.0)	0.480 (0.488)
SPMS	6 (66.7)	3 (33.3)	9 (100.0)	

*p<0.05

Müdahale grubundaki kişilerin yaşlarının ortalaması 40.48±10.24; kontrol grubundaki kişilerin yaşlarının ortalaması 40.53±10.69 bulunmuştur. Ortalama yaş, yaş grupları, cinsiyet, MS tipi özellikleri açısından müdahale ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Randomizasyon açısından grubun homojen olması araştırmanın güvenilirliğini arttırmaktadır. Eğitim durumu açısından müdahale ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Müdahale ve kontrol grupları için eğitim durumu değişkeni homojen değildir. Müdahale grubunda lise (%65.1) ve üniversite (%56.1) mezunu hasta kontrol grubuna göre daha fazla sayıda bulunmaktadır. Fark bu iki gruptan kaynaklanmaktadır (Tablo 1). Müdahale grubu ve kontrol grubu arasında 0. haftada EDSS puanları, MusiQol ve Yorgunluk Şiddeti Ölçeği puan ortalamaları arasındaki fark incelendiğinde; müdahale grubu hastaların

EDSS ve Yorgunluk Şiddeti Ölçeği puan ortalamalarının anlamlı düzeyde kontrol grubu hastalardan yüksek olduğu, müdahale grubu hastaların MusiQol yaşam kalitesi puanlarının ise kontrol grubu hastalardan anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo 2).

Tablo 2. Müdahale ve kontrol grubunun 0.haftadaki EDSS, MUSIQOL ve Yorgunluk Şiddet Ölçeklerinin Karşılaştırması

Ölçekler	Müdahale Grubu				Kontrol Grubu				T	P
	Min.	Max.	Ort.	SS	Min.	Max.	Ort.	SS		
EDSS	1.00	7.00	3.58	1.91	0.00	7.00	2.52	1.93	-7.75	0.00
MusiQol	37.00	71.00	56.51	10.55	30.00	81.00	57.68	16.29	-44.54	0.00
Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	12.00	101.00	46.48	23.63	5.00	139.00	46.22	36.62	-16.00	0.00

* paired sample t-testi p<0,05 düzeyinde anlamlıdır

Tablo 3. Müdahale Grubunun Gevşeme Egzersizleri Öncesi ve Sonrası Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Müdahale Grubu									
	Gevşeme Egzersiz Öncesi (0. Hafta Görüşmede)				Gevşeme Egzersiz Sonrası (6. Hafta Görüşmede)				T	P
	Min	Max	Ort	SS	Min	Max	Ort	SS		
EDSS	1.00	7.00	3.58	1.91	1.00	7.00	3.45	2.14	1.195	0.274
MusiQol	37.00	71.00	56.51	10.55	43	90	70.45	12.77	-6.24	0.00
Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	12.00	101.00	46.48	23.63	11	51	25.88	9.22	6.69	0.00

Müdahale grubu MS'li hastaların gevşeme egzersizleri öncesi EDSS ortalaması 3.97±2.32, MusiQoL ortalaması 56.52±10.55; Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ortalaması 46.48±23.63 olarak bulunmuştur. Müdahale grubu MS'li hastaların gevşeme egzersizleri sonrası EDSS ortalaması 3.45±2.14; MusiQoL ortalaması 70.45±12.77; Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ortalaması 25.88±9.22 olarak bulunmuştur. MS'li hastaların gevşeme egzersizleri öncesi ve sonrası EDSS puanları düşmüştür ancak bu düşüş anlamlı bir fark yaratacak kadar olmamıştır (p>0.05) (Tablo 2). Buna karşılık gevşeme egzersizleri öncesi ve sonrası MusiQol ve Yorgunluk Şiddeti Ölçeği puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir fark olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 3).

Tablo 4. Kontrol ve Müdahale Grubunun ve Gevşeme Egzersizleri Sonrası Biyobelirteçlerin Karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

	IL-4	IL-10	IL-17	Oksitosin	INF- γ	Östrojen	Testosteron	TNF- α
Kontrol Toplam	44.67±1.2	6.30±4.1	54.5±2.2	301.04±4.2	8.37±1.1	69.92±4.5	3.41±2.5	6.67±1.0
Kadın	42.49±14.1	5.527±4.7	44.96±22.8	301.1±47.9	8.987±15.7	73.74±47.3	2643±2.4	7.69±14.4
Erkek	49.25±10.1	7.796±3.3	69.05±15.6	303.06±15.2	8.14±4.5	70.69±54.2	5.47±2.6	5.81±3.2
0. HAFFA Toplam	31.20±1.9*	4.45±2.0	20.68±1.8*	336.61±3.1*	9.19±1.4	41.47±3.9*	6.34±2.7*	4.98±7.7
Kadın	32.01±24.3*	4.16±1.9	21.94±24.0*	337.98±30.9*	10.63±15.4	40.27±39.1*	5.14±2.7*	5.80±8.1
Erkek	36.90±12.4*	5.67±2.1	23.82±8.0*	318.20±53.9	5.10±1.4	36.15±29.2	7.00±1.8	2.72±0.9*
3. HAFFA Toplam	27.11±1.1	3.89±1.6	16.73±1.2	334.85±3.1	9.08±1.4	32.89±2.3	8.13±2.17**	5.21±8.6
Kadın	26.10±10.1	3.71±1.6	17.12±12.1	337.07±29.9	14.04±19.7	40.88±25.2	6.64±1.5*	8.21±1.3
Erkek	26.80±11.6*	3.99±1.5*	13.93±7.3*	343.31±24.6	3.86±0.4*	25.32±13.4	10.36±0.8*	2.15±0.5
6. HAFFA Toplam	21.55±5.0	3.71±1.5	15.05±8.0	339.35±3.0	9.36±1.2	28.01±2.0	8.86±2.0*	5.88±8.4
Kadın	22.20±5.7	3.62±1.5	17.26±10.1	352.53±15.3	12.99±15.0	23.51±13.4*	7.70±1.5**	8.70±10.5
Erkek	20.02±2.6**	3.46±0.8*	13.56±3.7*	323.53±41.3	4.42±1.0	36.08±26.9	10.79±1.0*	2.04±0.3*

*Müdahale grubu 0. hafta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır $p<0.05$.

**Müdahale grubu 0. hafta ile 3. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır $p<0.05$.

†Müdahale grubu 0. hafta ile 6. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır $p<0.05$.

‡Müdahale grubu 3. hafta ile 6. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır $p<0.05$.

Tablo 4'te kontrol ve uygulama grubunun 0. hafta, ayrıca uygulama grubunun gevşeme egzersizleri uygulandıktan sonraki 3. ve 6. hafta TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10, IL-17, östrojen, testesteron ve oksitosin düzeyleri ve karşılaştırması yer almaktadır. Müdahale grubunun egzersiz öncesi değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antiinflamatuvar belirteçlerden IL-4'ün toplamda, erkekte ve kadında, östrojenin toplamda ve kadında anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, oksitosin ve testesteron düzeylerinin ise toplamda ve kadınlarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Uygulama grubunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 3. ve 6. haftadaki antiinflamatuvar biyobelirteçleri 0. hafta ile karşılaştırıldığında; antiinflamatuvar biyobelirteçlerden IL-4'ün ve IL-10'un sadece erkeklerde 3. ve 6. Haftalarda anlamlı düzeyde düştüğü gözlenmiştir. Oksitosin düzeyleri için 0, 3 ve 6. haftalarda toplam, kadınlar ve erkeklerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Östrojen düzeyinin kadınlarda gittikçe düştüğü ama sadece 3.-6. hafta arasında anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır. Sadece testesteron düzeylerinde egzersizler sonrası artış görülmüştür. Bu artış erkeklerde de kadınlarda da 0-3, 3-6. haftalarda anlamlı düzeyde olmuştur. Toplam grupta ise 0-3, 0-6 arasında anlamlılık düzeyindedir.

Proinflamatuvar biyobelirteçler açısından değerlendirildiğinde; IL-17 düzeyinin 0. haftada uygulama grubunda toplamda, erkeklerde ve kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir. TNF- α düzeyi de uygulama grubunda daha düşük olmakla birlikte sadece erkeklerde

anlamlı düzeyde bulunmuştur. INF- γ ise uygulama grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde olmasa da kadınlarda daha yüksek erkeklerde daha düşük saptanmıştır. Uygulama grubunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 3. ve 6. haftadaki proinflamatuvar biyobelirteçleri 0. hafta ile karşılaştırıldığında; IL-17'nin genel olarak düştüğü ancak bunun sadece erkeklerde anlamlı düzeyde olduğu gözlenmiştir. INF- γ düzeylerinde sadece erkeklerde 3. haftada anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. TNF- α düzeyi de sadece erkeklerde 6.haftada anlamlı düşüş göstermiştir.

Tablo 5. Müdahale Grubu ve Kontrol Grubu Hastaların TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10, IL-17, Östrojen, Testesteron ve Oksitosin Düzeyleri ile Ölçek Puanlarının Korelasyonu.

Müdahale Grubu 0. Hafta		TNF- α	INF- γ	IL-4	IL-10	IL-17	Östrojen	Testesteron	Oksitosin
EDSS	r	.049	.047	-.055	-.132	-.042	-.046	-.088	.056
	p	.707	.721	.676	.315	.740	.739	.503	.669
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
MUSIQOL	r	.095	.091	.045	.018	.048	.048	-.050	-.003
	p	.468	.490	.735	.893	.715	.733	.705	.982
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
Yorgunluk Şiddet Ölçeği	r	-.056	-.045	.149	.187	.151	.049	-.069	-.105
	p	.671	.623	.257	.152	.250	.712	.601	.425
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
Müdahale Grubu 6. Hafta		TNF- α	INF- γ	IL-4	IL-10	IL-17	Östrojen	Testesteron	Oksitosin
EDSS	r	-.083	-.083	-.083	-.083	-.083	-.114	.077	.182
	p	.529	.529	.529	.529	.529	.384	.559	.164
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
MUSIQOL	r	-.143	-.138	-.123	-.143	-.113	-.110	.120	-.136
	p	.275	.255	.169	.222	.235	.401	.359	.299
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
Yorgunluk Şiddet Ölçeği	r	.388(*)	.314(*)	.333(*)	.341(*)	.333(*)	.141	-.341(*)	.028
	p	.019	.017	.012	.009	.011	.282	.008	.344
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
Kontrol Grubu		TNF- α	INF- γ	IL-4	IL-10	IL-17	Östrojen	Testesteron	Oksitosin
EDSS	r	-.021	.152	.047	.091	.091	-.075	-.147	-.009
	p	.865	.246	.730	.435	.444	.587	.241	.411
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
MUSIQOL	r	-.058	.232	-.014	-.077	-.074	-.119	.108	-.105
	p	.784	.088	.913	.554	.574	.345	.421	.434
	N	60	60	60	60	60	60	60	60
Yorgunluk Şiddet Ölçeği	r	-.037	.084	.158	.147	.151	-.171	.204	-.173
	p	.780	.477	.234	.263	.259	.190	.118	.185
	N	60	60	60	60	60	60	60	60

* korelasyon $p<0,01$ düzeyinde anlamlıdır

Kontrol grubunun ve uygulama grubunun egzersizler öncesinde değerlendirilmesinde EDSS, MUSIQOL ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanları ile antiinflamatuvar, proinflamatuvar hiçbir belirteç arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak uygulama grubunda 6. haftada yapılan değerlendirmede yorgunluk skoru ile TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 ve IL-17 düzeyleri arasında doğru, testesteron düzeyi ile ters orantılı anlamlı bir ilişki saptandı.

TARTIŞMA

Multiple skleroz hastalarının tedavisinde farmakolojik tedavilere ek olarak fiziksel egzersiz, dokunma terapisi, hipnoz, aromaterapi, akupunktur gibi farmakolojik olmayan tamamlayıcı yöntemler de uygulanmaktadır. MS hastalarına ağır olmayan, kabul edilebilir düzeyde fiziksel egzersiz

önerilmektedir³⁰. Çalışmamızda uygulama grubu MS hastalarına 6 hafta boyunca haftada 1 gün olacak şekilde gevşeme egzersizleri verilmiştir. Hastaların 6 hafta sonraki değerlendirmelerinde EDSS'de anlamlı bir değişiklik olmaksızın yaşam kalitesi ölçek skorlarında anlamlı artış ve yorgunluk şiddet ölçeği skorlarında ise anlamlı düşüş saptanmıştır (Tablo 3). Literatürde de birçok çalışmada yoga, çeşitli egzersiz yaklaşımları, ışık tedavisi, sürükleyici sanal gerçeklik ve stres azaltma terapisi gibi alternatif yöntemlerin MS'lilerde yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri bildirilmiştir³¹⁻³⁸. Sutherland ve ark., 10 hafta süre ile her gün uygulanan gevşeme egzersizlerinin, MS hastalarında egzersiz yapmayan MS hastalarına göre daha fazla enerji ve canlılık oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Gevşeme uygulamalarının aktif bir çaba gerektirmediği için fiziksel engel varlığında da uygun bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır³⁹. Ghafari ve ark., uygulama öncesinde uygulama ve kontrol grupları arasında sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı bir fark yokken, iki ay boyunca 63 seans progresif kas gevşeme tekniğinin uygulanmasından sonra gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya çıktığını saptamışlardır⁴⁰. Dayapoğlu ve Tan, 6 hafta boyunca günde bir kez progresif gevşeme egzersizleri uyguladıkları MS hastalarının yorgunluklarının azaldığını ve uyku kalitelerinin arttığını bildirmişlerdir²³. Hersche ve ark., 3 haftalık progressif gevşeme egzersizlerinin MS'li uygulama grubunda önemli düzeyde yorgunluğu azalttığını ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği fiziksel alt alanı puanlarında orta düzeyde etkili olduğunu saptamışlardır⁴¹.

Çalışmamızda, uygulama grubunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 3. ve 6. haftadaki antiinflamatuvar etkili hormon düzeyleri egzersiz öncesi ile karşılaştırıldığında; östrojen düzeyinin kadınlarda 3-6. hafta arasında anlamlı düzeyde olmak üzere gittikçe düştüğü saptanmıştır. Oksitosin düzeylerinde egzersiz sonrası hiçbir grupta anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Sadece testesteron düzeylerinin hem kadınlarda hem erkeklerde egzersizler sonrası giderek arttığı görülmüştür (Tablo 4). Hamileliğin özellikle son 3 ayında MS ataklarının azalması ve doğumdan sonra artması ile ilgili çok sayıda veri, başta östrojen olmak üzere hamilelikte artan hormonların protektif ve immunosupressif etkisinin

araştırılmasının yolunu açmış, klinik ve deneysel çalışmalarda bu varsayımı destekleyen ek veriler elde edilmiştir. Hatta MS hastalarında östrojen tedavisi denenmiştir. Sicotte ve ark., yaptıkları çalışmada RRMS'li hastalarda 8 mg/gün östriolün MRG'de gadolinium tutan lezyon sayısını ve volümünü azalttığını, klinik olarak da kognitif fonksiyonlarda düzelme yaptığını bildirmişlerdir⁴². Östrojenin, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve sinyalini inhibe ederek ve antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek etki gösterdiği ileri sürülmektedir⁴³. Fiziksel egzersizin kadınlarda östrojen düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır⁴⁴. Bu verilerden yola çıkarak çalışmamız protokolüne egzersiz sonrası östrojen seviyelerindeki değişikliğe bakıp bunun klinik etkilerle ilişkisini araştırmayı da dahil ettik. Ancak tam tersine östrojen düzeyinde düşme gözledik. Egzersizin östrojen düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışma azdır ve bizimkine benzer şekilde azalma bildiren çalışma da mevcuttur⁴⁵. Ayrıca çalışmamızda östrojenin egzersiz sonrası kadınlarda düşmesi egzersizden bağımsız olarak menstrüel döngünün farklı günlerinde kan alınmasına da bağlı olabilir. Multiple sklerozlu erkeklerin sağlıklı erkeklerle kıyasla nispeten düşük testosteron seviyelerine sahip olduğu ve daha düşük testosteron seviyesi olanlarda daha kötü EDSS skorları olduğu bildirilmiştir⁴⁶. Sicotte ve ark., yaptıkları pilot çalışmada MS'li hastalara uygulanan 100 mg/gün testesteron tedavisinin kognitif fonksiyonlarda artış ve beyin atrofi gelişiminde yavaşlama yaptığını rapor etmişlerdir⁴⁷. Östrojene benzer şekilde fiziksel egzersizlerin testesteron düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır⁴⁸. Çalışmamızda da gevşeme egzersizleri uygulanan MS'li tüm hastalarda uygulama sonrası 3.- 6. haftalarda testesteron düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Egzersiz sonrası testesteron düzeyi ile yorgunluk şiddet skoru arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Bu iki veri egzersizin testesteron düzeyini arttırdığı ve bunun da immün mekanizmalar ile yorgunluk üzerine azaltıcı etki yaptığı varsayımını desteklemektedir.

Çalışmamızda, uygulama grubunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 3. ve 6. haftadaki antiinflamatuvar biyobelirteç düzeyleri egzersiz öncesi ile karşılaştırıldığında; antiinflamatuvar biyobelirteçlerden IL-4'ün ve IL-10'un

erkeklerde 3. ve 6. haftalarda giderek düştüğü saptanmıştır. Proinflamatuvar biyobelirteçler açısından değerlendirildiğinde ise IL-17'nin egzersiz uygulanan grupta genel olarak 3. ve 6. haftalarda düştüğü ancak bunun sadece erkeklerde anlamlı düzeyde olduğu gözlenmiştir. Yine sadece erkeklerde INF- γ düzeylerinde 3. haftada, TNF- α düzeyinde ise 6. haftada anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu çalışmayı planladığımızda hipotezimiz, gevşeme egzersizleri ile yaşam kalitesi skorlarında artış ve yorgunluk skorlarında düşme ve biyobelirteçlerle bir ilişki varsa antiinflamatuvar belirteçlerin düzeyinde artma olurken proinflamatuvarların düzeyinde düşme şeklinde belirlenmişti. Klinik çıktılarda hipotezimiz yönünde pozitif değişiklikler gözlemlenirken biyobelirteçler için tutarsız veriler ortaya çıktı. Proinflamatuvar belirteçlerde, erkeklerde anlamlı düzeyde olmak üzere genel bir azalma tespit edilmekle birlikte, antiinflamatuvar belirteçlerde azalma eğilimi olmakla birlikte anlamlılık gözlenmedi. Negaresh ve ark. 2018'de yayınladıkları, MS'li hastalarda egzersizlerin sitokin ve adipokinler üzerine etkilerini araştırarak sistematik gözden geçirmede; en sık çalışılan IL-6, TNF- α ve IL-10 sitokinler ile ilgili verilerin tutarsız olduğu, metotların standart olmadığı ve genelde egzersizin sitokinler üzerinde etkisiz olduğu rapor edilmiştir. Bir yıl sonra Berkowitz ve arkadaşları, hafif multipl sklerozlu ve sağlıklı kadınlarda aerobik egzersiz yoğunluğunun sitokin yanıt üzerine etkilerini incelemek için IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α ve INF- γ sitokinlerini çalışmışlardır⁴⁹. IL-6'nın hem MS hem de kontrol grubunda ılımlı egzersizden sonra arttığı, IL-10'un ise sadece MS grubunda yoğun egzersiz sonrası azaldığı, diğer tüm sitokin ölçümleri için her iki grupta da hiçbir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir⁵⁰. Biyobelirteçlerin yaşam kalitesi ölçeği ve yorgunluk ölçeği skorları ile ilişkisini değerlendirdiğimizde; kontrol grubunda da egzersizler öncesinde uygulama grubunda da EDSS, MUSIQOL ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanları ile antiinflamatuvar, proinflamatuvar hiçbir belirteç arasında bir ilişki saptanmadı. Egzersiz uygulanan grupta 6. haftada yorgunluk skoru ile proinflamatuvar belirteçlerden TNF- α , INF- γ , ve IL-17 düzeyleri arasında doğru orantılı anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Buna karşılık testesteron düzeyi ile ters orantılı anlamlı bir ilişki bulundu. Bu veriler, yorgunluk ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki negatif,

testesteron ile pozitif yönde etkileşimi destekliyordu. Ancak antiinflamatuvar sitokinlerden IL-4 ve IL-10 ile yorgunluk skorları arasında da doğru orantılı bir ilişki saptandı. Bu da diğer veriler ve beklentilerle çelişiyordu. Literatürde de yorgunluğun inflamatuvar biyobelirteçlerle ilişkisini araştırarak sonuçları birbirinden farklı birçok çalışma vardır. Alvarenga-Filho ve ark., yorgun MS hastalarında daha yüksek IL-6 ve TNF- α seviyeleri olduğunu, yorgunluk ve IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında korelasyon olduğunu, ayrıca yorgunluk ve IFN- γ arasında da benzer bir eğilim olduğunu bulmuşlardır⁵¹. Bir başka çalışmada, yorgun ve yorgun olmayan MS'li hastaların proinflamatuvar (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17, TNF α ve IFN- γ) ve antiinflamatuvar (IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13) sitokinlerinin serum konsantrasyonları karşılaştırılmıştır⁵². Çalışmada her iki grupta da benzer sitokin düzeyleri bulunmuş, sadece yorgunluk skoru ile IL-6'nın anlamlı pozitif ilişkisi tespit edilmiş ve proinflamatuvar sitokin IL-6'nın, MS hastalarında primer yorgunluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Akcalı ve ark., yorgunluk semptomu olan ve olmayan MS hastaları ile yapılan çalışmalarında da, serum IL-1 β , TNF- α , IL-35, IL-2 ve IL-10 sitokinleri incelenmiş, yorgunluk ve incelenen sitokinler arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir⁵³. Chalah ve Ayache'nin, inflamatuvar süreçlerin MS yorgunluğu ile ilişkisini incelemek amacıyla yaptıkları derleme çalışmasında, mevcut verilerin yetersiz olmasıyla birlikte, serum proinflamatuvar sitokinlerinden IL-6, TNF- α ve IFN- γ 'nın MS yorgunluğu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmada, incelenen araştırmalarda gözlemlenen tutarsızlığın hastalık seyri sırasındaki pro/antiinflamatuvar sitokin düzeylerindeki dalgalanmalara ve hastaların klinik özelliklerinin farklı olmasına bağlanabileceği, ayrıca kullanılan farklı yorgunluk ölçeklerinin içeriğinin yorgunluk şiddeti ile sitokin düzeyleri arasındaki korelasyonu etkilemiş olabileceği vurgulanmaktadır⁵⁴.

SONUÇ VE YORUM

Bu çalışmada 6 hafta süre ile haftada bir yapılan gevşeme egzersizlerinin 6. hafta sonunda anlamlı olarak yorgunluk skorunda düşme ve yaşam kalitesinde artış yaptığı saptandı. Ancak 3. ve 6. haftada ölçülen sitokinler ve

hormonlarda bazıları anlamlı olmak üzere ortaya çıkan düşme ve artışlar tutarlı değildir. Literatürde de benzer tutarsızlıklar bildirilmiştir. Bu biyobelirteçlerin zamansal davranışı egzersizlerden farklı faktörlerle ilintili olabilir. Kendi çalışmamızın da kısıtlılığı olarak fark ettiğimiz çok daha detaylı tasarlanmış standart çalışma protokollerine ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

Etik Onay: Araştırmanın etik izni Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulundan 25.10.2017 tarih ve 64 sayılı numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen 2017-190 No'lu projedir.

Teşekkür: Çalışmamıza katılarak katkı sağlayan tüm MS hastalarımıza teşekkür ederiz

Ethical Approval: This study was approved by the Institutional Ethics Review Committee of University of Manisa Celal Bayar Faculty of Medicine. (decision no: 64, date:25.10.2017)

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest regarding this study.

Financial Support: This study was supported by the Scientific Research Unit of Manisa Celal Bayar University (Project number 2017-190).

Acknowledgments: We would like to thank all our MS patients who participated in our study and contributed to it.

KAYNAKLAR

- Lewis P, Rowland. Merritt's Neurology. In: James R. Miller (eds), Multiple Sclerosis (10th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 77392.)
- Continuum (Minneapolis) 2019;25(3, Multiple sclerosis and other CNS inflammatory diseases): 596–610.
- Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2016; 86: 1417-1424. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0444-x>.
- Padalino M, Scardino C, Zito G, Cancelli A, Cottone C, Bertoli M, Gianni E, L'Abbate T, Trombetta E, Porcaro C, Bini F, Marinozzi F, Filippi MM, Tecchio F. Effects on Motor Control of Personalized Neuromodulation Against Multiple Sclerosis Fatigue. *Brain Topogr*. 2021 May;34(3):363-372. <https://doi.org/10.1007/s10548-021-00820-w>.
- Schliebeit J, Oertel FC, Cooper G, Brandt AU, Bellmann-Strobl J. Longitudinal analysis of primary and secondary factors related to fatigue in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2021 Feb;121(1):271-274. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01545-6>.
- Mavioglu H, Tulek Z, Bakar E, Tavşanlı NG. Quality of Life and Its Measurement in Multiple

- Sclerosis. *Turkish Journal of Neurology* 2014; 20: Özel Sayı 1:18-23.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15; 15(9):545-58. <https://doi.org/10.1038/nri3871>.
- Danilov AI, Andersson M, Bavand N, Wiklund NP, Olsson T, Brundin L. Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2003; 136(1-2): 112-118. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(02\)00464-2](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00464-2).
- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med*. 2000; 28: 3-12. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004001-00002>.
- Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Multipl Skleroz'da sitokin düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2000; 6: 1-9.
- Arias L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2015; 132: 62-70. <https://doi.org/10.1111/ane.12433>.
- Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4+ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol*. 1998; 161: 3365–3374.
- Chakrabarti M, Haque A, Bonik NL, Nagarkatti P, Ray SK. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration. *Brain Res Bull*. 2014; 109: 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.09.004>.
- Spence RD, Voskuhl RR: Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol*. 2012; 33: 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.12.001>.
- Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*. 2009; 88: 127-51. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.001>.
- Avila M, Bansal A, Culbertson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):93-99. <https://doi.org/10.1159/000494262>.
- Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clin Immunol*. 2013; 149:251-64. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.02.010>.
- Giatti S, Rigolio R, Romano S, Mitro N, Cavaletti G, Caruso D, Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Dihydrotestosterone as a Protective Agent in Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Neuroendocrinology*. 2015;101: 296-308. <https://doi.org/10.1159/000381064>.
- Aşiret GD, Düğür Ü, Kapucu S, Kurne AT, Karabudak R. Multiple Skleroz hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım durumlarının belirlenmesi. *Gümüşhane*

- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 6(3), 1-6.
20. Çelik, RGG, Öztürk M, Altın S, Köseoğlu M, Sariahmetoğlu H, Tütüncü M, Soysal A. Multipl Skleroz Hastalarında Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavilerin Kullanım Sıklığı. *Türk Noroloji Dergisi*. 2019; 25(3): 153. <https://doi.org/10.4274/tnd.2019.04207>.
 21. Asano M, Finlayson ML. Meta-Analysis Of Three Different Types Of Fatigue Management Interventions For People With Multiple Sclerosis: Exercise, Education, Andmedication. *Mult. Scler. Int*. 2014, 1– 12. <https://doi.org/10.1155/2014/798285>.
 22. Maker-Clark G, Patel S. Integrative therapies for multiple sclerosis. *Disease-a-Month*. 2013; 59: 290–301. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2013.03.017>.
 23. Dayapoğlu N, Tan M. Evaluation of the effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in patients with multiple sclerosis. *J Altern Complement Med*. 2012 Oct;18(10):983-7. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0390>.
 24. Kapucu S, Kürtmeç YC. Kronik hastalıklarda progresif gevşeme egzersizlerinin yararı. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg*. 2018; 32(2): 111-114.
 25. Mackereth PA. An Exploration of the Therapeutic Outcomes of Reflexology and Relaxation Interventions for People with Multiple Sclerosis. The University of Manchester (United Kingdom). ProQuest Dissertations Publishing, 2005. 13870703.
 26. Özakbaş S. Evaluation of Disability in Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatry Archive* 2008; Special Issue 45:6-9.
 27. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1998; 45:435–437. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520280085020>.
 28. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, Karabudak R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res*. 2007; 30: 81–85. <https://doi.org/10.1097/mrr.0b013e3280146ec4>.
 29. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, Idiman E, Boyko A, Beiske A, Vollmer T, Triantafyllou N, O'Connor P, Barak Y, Biermann L, Cristiano E, Atweh S, Patrick D, Robitail S, Ammoury N, Beresniak A, Pelletier J; MusiQol study group. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler*. 2008 Mar; 14(2): 219-30. <https://doi.org/10.1177/1352458507080733>.
 30. Razazian N, Kazeminia M, Moayedı H, Daneshkhah A, Shohaimi S, Mohammadi M, Jalali Rand, Salari N. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and metaanalysis. *BMC Neurology* 2020; 20: 93 <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01654-y>.
 31. Oken B.S, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen, Haas M, Hugos C, Kraemer D. F, Lawrence J, Mass M. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2058-64. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129534.88602.5c>.
 32. Huisinga JM, Filipi ML, Stergiou N. Elliptical Exercise Improves Fatigue Ratings and Quality of Life in Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2011;48(7):881-90. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2010.08.0152>.
 33. Kolahkaj B, Zargar F, Majdinasab N. The Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) Therapy on Quality of Life in Women With Multiple Sclerosis, Ahvaz, Iran. *Journal of Caring Science*. Dec2019, Vol. 8 Issue 4, p213-217. 5p. <https://doi.org/10.15171/jcs.2019.030>.
 34. Mateen FJ, Vogel AC, Kaplan TB, Hotan GC, Grundy SJ, Holroyd KB, Manalo N, Stauder S, Videnovic A. Light Therapy for Multiple Sclerosis-Associated Fatigue: A Randomized, Controlled Phase II Trial. *J Neurol*. 2020 Apr 24. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09845-w>.
 35. Özkul Ç, Güçlü Gündüz A, Yazıcı G, Atalay Güzel N, İrkeç C. Effect of immersive virtual reality on balance, mobility, and fatigue in patients with multiple sclerosis: A single-blinded randomized controlled trial. [European Journal of Integrative Medicine, Volume 35, April2020,101092. https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101092](https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101092)
 36. Kratz AL, Atalla M, Whibley D, Myles A, Thurston T, Fritz NE. Calling Out MS Fatigue : Feasibility and Preliminary Effects of a Pilot Randomized Telephone-Delivered Exercise Intervention for Multiple Sclerosis Fatigue. *Journal of Neurologic Physical Therapy* Volume 44, January 2020, p23-31. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000296>.
 37. Shohani M, Kazemi F, Rahmati S, Azami M. The effect of yoga on the quality of life and fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2020 May;39:101087. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101087>.
 38. Tollár J, Nagy F, Tóth BE, Török K, Szita K, Csutorás B, Moizs M, Hortobágyi T. Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical–Motor Symptoms. *Med Sci Sports Exerc*. 2020 May;52(5):1007-1014. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000002228>.
 39. Sutherland G, Andersen MB, Morris T. Relaxation and Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis: The Example of Autogenic Training. *J Behav Med*. 2005 Jun;28(3):249-56. <https://doi.org/10.1007/s10865-005-4661-2>.
 40. Ghafari S, Ahmadi F, Nabavi M, Anoshirvan K, Memarian R, Rafatbakhsh M. Effectiveness of applying progressive muscle relaxation technique on quality of life of patients with multiple sclerosis. *J Clin Nurs*. 2009 Aug;18(15):2171-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.02787.x>

41. Hersche R, Weise A, Michel G, Kesselring J, Bella SD, Barbero M, Kool J. Three-Week Inpatient Energy Management Education (IEME) For Persons With Multiple Sclerosis-Related Fatigue: Feasibility Of A Randomized Clinical Trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 35: 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.034>.
42. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, Wu TC, Voskuhl RR. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol*. 2002 Oct; 52(4): 421-8. <https://doi.org/10.1002/ana.10301>.
43. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019;156(1):9-22. <https://doi.org/10.1111/imm.13004>.
44. Ketabipoor SM, Jahromi MK. Effect of aerobic exercise in water on serum estrogen and C-reactive protein and body mass index level in obese and normal weight postmenopausal women. *Womens Health Bull*. 2015; 2:e25048. <https://doi.org/10.17795/WHB-25048>.
45. Chan MF, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, LuS, et al. Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: The European prospective investigation into cancer-norfolk population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16:900-5. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0745>.
46. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2017; 95(1-2): 633-643. <https://doi.org/10.1002/jnr.23955>.
47. Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, Klutch R, Steiner B, Drain AE, Shattuck DW, Hull L, Wang HJ, Elashoff RM, Swerdloff RS, Voskuhl RR. Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Neurol*. 2007 May; 64(5): 683-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.5.683>.
48. Riachy R, McKinney K, Tuvdendorj DR. Various Factors May Modulate the Effect of Exercise on Testosterone Levels in Men. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2020, 7;5(4): 81. <https://doi.org/10.3390/jfmk5040081>.
49. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, Majdinasab N, Ranjbar R, Zimmer P, Baker JS. Effects of Exercise Training on Cytokines and Adipokines in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018, Aug;24:91-100. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.008>.
50. Berkowitz S, Achiron A, Gurevich M, Sonis P, Kalron A. Acute effects of aerobic intensities on the cytokine response in women with mild multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019; 31(February):82-6. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.03.025>.
51. Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, et al. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. *J Neuroimmunol*. 2016; 293: 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.02.014>.
52. Malekzadeh A, van de Geer-Peeters W, de Groot V, Teunissen CE, Beckerman H. Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines? *Dis Markers*. 2015;758314. <https://doi.org/10.1155/2015/758314>.
53. Akcali A, Zengin F, Aksoy SN, Zengin O. Fatigue in multiple sclerosis: is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 15: 37-41. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.004>.
54. Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *Journal of Inflammation Research*, 2018; 11, 253-264. <https://doi.org/10.2147/jir.s167199>.