

Egzersiz Multipl Sklerozlu Hastalarda Fiziksel Kapasiteyi, Kognisyonu, Yaşam Kalitesini İyileştirir ve Nörotrofik Faktörleri Artırır

Exercise Improves Physical Capacity, Cognition, Quality of Life and Promotes Neurotrophic Factors in Patients with Multiple Sclerosis

Mehmet AÇIK¹, Seçkin ŞENİŞİK², Dilek TAŞKIRAN³, Tolga AKŞİT⁴, Ramazan AYDINOĞLU⁵, Ayşe Nur YÜCEYAR⁶

¹Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Spor Hekimliği Kliniği, Hatay, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Hareket ve Antrenman Bilimleri Bölümü, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi Bölümü, İzmir, Türkiye

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız Multipl Skleroz (MS) hastalarında yapılan düzenli egzersizin aerobik kapasite, kuvvet değerleri ve Sinir Büyüme Faktörü (NGF), Nörotrofin-3 (NT-3) plazma düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek, bilişsel işlevlerdeki bozulma, yorgunluk, denge bozukluğu gibi MS semptomlarına, uyku ve yaşam kalitesi değerlerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Expanded Disability Status Scale (EDSS) skoru 4 ve altında olan 43 yineleyici MS (RRMS) hastası çalışmaya katıldı. Katılımcılar aerobik grup (AG), kuvvet grubu (KG) ve kontrol grubu olarak üç gruba ayrıldı. Egzersiz gruplarındaki hastalar üç ay boyunca, haftada üç gün egzersiz programlarını uyguladılar. Katılımcıların çalışma başında ve sonunda aerobik kapasite (maksimal VO₂ değeri; VO₂ maks) ve kuvvet ölçümleri, denge testleri yapıldı, ELISA yöntemi ile NGF ve NT-3 plazma değerleri analiz edildi. Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi (MSYK-54) Enstrümanı, Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ölçekleri hastalar tarafından dolduruldu. Kognitif fonksiyonu değerlendirmek için MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme ölçeği uygulandı.

Bulgular: Aerobik egzersiz ve kuvvet egzersizi gruplarında VO₂ maks ve sırt ve bacak kuvveti değerlerinde, NGF ve NT-3 plazma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü (p<0,01). Kognitif fonksiyon, yorgunluk, uyku ve yaşam kalitesi ölçeklerinde de egzersiz gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler görüldü (p<0,01). Denge değerlerinde aerobik grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler görüldü (p<0,01), kuvvet grubunda ise düzelmeler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda MS hastalarında düzenli egzersizin bilişsel fonksiyonlar, yorgunluk, yaşam ve uyku kalitesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Nöral rejenerasyon ve remiyelinizasyonda önemli faktörler olan NGF ve NT-3 seviyeleri egzersiz sonrası yükselmiştir. Bu sonuçlarla egzersizin MS üzerine potansiyel bir etkisinin olabileceği ve hastalık sürecini yavaşlatabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar Sözcükler: Egzersiz, kognisyon, multipl skleroz, nörotrofin-3, sinir büyüme faktörü, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Introduction: We aimed to determine the effect of regular exercise on aerobic capacity, strength values, and plasma levels of Nerve Growth Factor (NGF) and Neurotrophin-3 (NT-3) in patients with multiple sclerosis (MS) and investigate its effects on MS symptoms including cognitive impairment, fatigue, balance disorders, and quality of life (QOL).

Methods: Forty-three relapsing-remitting MS patients with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 4 or less participated in the study. Participants were divided into three groups: aerobic group, strength group, and control group. The patients in the exercise groups had exercise programs three days a week for three months. Aerobic capacity (maximum VO₂ value), strength measurements, and balance tests were done, and NGF and NT-3 plasma levels were analyzed in all participants at the beginning and end of the study. Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54), fatigue impact scale, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and, to evaluate cognitive functions, BICAMS scale were applied.

Results: Aerobic exercise and strength exercise groups had significant increases in VO₂ max, back and leg strength values, and NGF and NT-3 plasma levels (p<0.01). Cognitive functions, fatigue, sleep quality, and QOL significantly improved in the exercise groups (p<0.01). The balance values were also significantly improved in the aerobic group (p<0.01), and although improvement was observed in the strength group, it was not statistically significant (p>0.05).

Conclusions: Our study provides evidence that regular exercise improves quality of life, cognitive functions, fatigue, and sleep quality in MS patients. The levels of NGF and NT-3, which are important factors in neural regeneration and remyelination, were increased post exercise. It can be suggested that exercise may have a potential effect on MS and slow down the disease process with these results.

Keywords: Cognition, exercise, multiple sclerosis, neurotrophin-3, nerve growth factor, quality of life

Cite this article as: Açık M, Şenışik S, Taşkiran D, Akşit T, Aydınoglu R, Yuceyar AN. Egzersiz Multipl Sklerozlu Hastalarda Fiziksel Kapasiteyi, Kognisyonu, Yaşam Kalitesini İyileştirir ve Nörotrofik Faktörleri Artırır. Arch Neuropsychiatry 2023;60:335–343.

Öne Çıkan Noktalar

- Egzersiz nörotrofik faktörleri artırır ve fiziksel kapasiteyi geliştirir.
- Nörotrofik faktörler santral sinir sistemi sağlığı için önemlidir.
- MS'li bireyler hastalık semptomları nedeniyle sedanter yaşam tarzını benimseyebilir.
- Egzersiz programları kişiye ve hastalığa uygun bir şekilde düzenlenmelidir.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) özellikle beyaz cevher olmak üzere gri cevherin de etkilendiği, enflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve gliosis ile karakterize, kronik enflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Genç erişkinlerde en sık nörolojik engelliğe neden olan merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan hastalığıdır (2). Hastalığın progresif seyrinde belirgin olmak üzere erken dönemden itibaren çeşitli derecelerde fiziksel ve kognitif etkilenmeler görülmektedir (2).

Multipl skleroz hastalarının yaşam kalitelerini etkileyen en sık yakınmalarından biri yorgunluktur. Yorgunluk, MS'in santral sinir sistemi tutulumuna bağlı ya da MS hastalığına eşlik eden depresyon, kas güçsüzlüğü ve uyku düzensizliğine de yol açan spastisite, noktüri gibi sekonder nedenler sonucu gelişebilir (2). Uyku bozuklukları da normal popülasyondan daha fazla görülür ve MS hastalarının %50'sinden fazlasında bu şikâyetler belirtilmiştir (3). Multipl skleroz hastalarında %50-80 gibi sık görülen ve yaşam kalitesinde belirgin azalmaya yol açan yakınmalardan birisi de denge bozukluğudur (4,5). Tüm bu nedenler sonucunda MS hastaları genellikle sedanter bir yaşamı benimser.

Fiziksel inaktivite MS hastalarında kaslara azalmış nöral uyarı nedeniyle ilerleyen kas atrofisine yol açabilir (6). Multipl skleroz hastalarında kardiyorespiratuvar uygunluk ve fonksiyonel performans belirteci olan maksimal oksijen tüketiminde (VO_2 maks) azalma gösterilmiştir (7). Tüm bu durumlar MS semptomlarında kötüleşme ve yorgunluğa ve bunlar da bir döngü ile fiziksel aktivitede azalma ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir.

Egzersizin sağlıklı ve hasta popülasyonlarda beyindeki anatomik ve fizyolojik değişiklikleri içeren çok sayıda nörobiyolojik etkisi vardır (8). Egzersiz kan akışı, besin iletimi ve anjiyogenez gelişimi ve damar rejenerasyonu gibi serebrovasküler yapılarda kapsamlı değişiklikleri sağlar (9). Bu değişiklikler nörojenezi kolaylaştırır, sinaptik plastisiteyi artırır ve sonuçta beyin sağlığını ve MS ile ilişkili bulguları düzeltebilir (9). Egzersizin, beyin plastisitesini destekleyen ve koruyan molekülleri ve hücrel kaskadlarını harekete geçirdiği, nörojenезisi kolaylaştırdığı böylece nörodejeneratif süreçlerde ve kognitif bozukluklarda etkili olabileceği düşünülmektedir (10). Egzersiz sırasında nöronların sağkalımında ve yeni nöronların oluşumunda rol oynayan nörotrofinlerin düzeyinde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (11). Nörotrofinler (NT) nöronların sağkalımını, hipertrofinisi, nörojenезive sinaptik plastisiteyi sağlayan büyüme faktör ailesidir (12). Merkezi sinir sistemi başta olmak üzere periferik sinir sistemi nöronlarında, periferik dokularda birçok hücre tipinden sentezlenmektedir (13,14). Sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor, NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5), nörotrofin-6 ve nörotrofin-7 olmak üzere altı alt sınıfa ayrılır (15). NGF ilk tanımlanan nörotrofindir (15). Nöronların büyümesi, olgunlaşması, yenilenmesi ve nörotransmitter fonksiyon için gereklidir (16). BDNF, bilişsel durumu, nöroplastisite ve anjiyogenez, öğrenme ve hafıza gelişiminde çok önemli

olan biyolojik aktiviteleri kontrol eden temel bir nörotrofindir (17). NT-3 ve NT-4'ün nöronların canlılığını sürdürmesi üzerinde önemli bir rolü vardır. Düşük NT-3 düzeyinin beyin atrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve NGF üzerine egzersizin etkisi yaygın bir şekilde çalışılmasına rağmen, NT-3 ve NT4 ile egzersiz ilişkisini araştıran insanlarda yapılmış olan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (11).

Bu çalışmadaki amacımız düzenli egzersizin MS hastalarında aerobik kapasite ve kuvvet değerlerine etkisini araştırmak; MS'e eşlik eden yorgunluğun, kognitif bozuklukların, denge, uyku ve yaşam kalitesinin düzeltilmesinde katkısı olup olmadığını belirlemektir. Ayrıca nöronların canlılığını sürdürmesinde ve bilişsel fonksiyonlarda önemli rolü olan NGF ve NT-3 nörotrofinlerinin üzerinde egzersizin etkisini incelemekte bir başka amacımızdır.

YÖNTEM

Deneyisel Tasarım

Prospektif randomize kontrollü olarak düzenlenen bu çalışmaya 2017 McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış, Ege Üniversitesi MS ve Demyelinizan Hastalıklar Ünitesinde takip edilen, son 3 ay içinde MS atağı geçirmemiş, 18-55 yaş arası, Genişletilmiş Özürüllük Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS) skoru 4 ve 4'ün altında olup son altı ayda semptomatik veya immunomodülatuvar tedavileri değişmeyen 53 yineleyici MS (Relapsing Remitting MS, RRMS) hastası dâhil edildi. Çalışmaya katılmaya aday olan her bireye çalışma öncesinde yapılacak işlemler ve olası yan etkiler (egzersize bağlı yaralanma ve MS atağı geçirme gibi) detaylı olarak açıklandı ve çalışmaya gönüllü olan katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatıldı. Bu çalışma için 03 Nisan 2019 tarihli 19-4T/43 sayılı "Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul" ve ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04944251) onayı alındı.

Çalışmaya katılan ve egzersiz grubuna dâhil olmak isteyen hastalar aerobik egzersiz veya kuvvet egzersizi gruplarına randomize olarak dağıtıldı. Yapılacak test ve ölçümler için çalışmaya katılmak isteyen ancak egzersiz programının MS bulgularını alevlendireceği korkusuyla egzersiz yapmak istemeyen hastalar da kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Aerobik grubundan dört, kuvvet grubundan altı hasta, diz ağrısı (1), egzersiz seanslarına düzenli gelmeme (8), kontrol ölçümlere gelmeme (1) nedenleriyle çalışmayı tamamlamadı.

Egzersiz Prosedürleri

Egzersiz gruplarında olan hastalar kişiye özel olarak hazırlanan programları spor bilimleri fakültesi öğretim üyesi gözetiminde yaptılar. Egzersiz yapılan salonun sıcaklığının 20°C olmasına özen gösterildi. Kontrol grubundaki hastalar ise herhangi bir egzersiz programına ve fiziksel aktiviteye katılmadı.

Aerobik grubundaki hastalar kondisyon bisikletinin pedal direnci ayarlanarak ilk ay Karvonen formülüne göre maksimal VO_2 'nin %60'ına uyan nabız değerlerinde ile egzersize başladı. Bunu ikinci ay maksimal VO_2 'nin %70'ine, üçüncü ay ise maksimal VO_2 'nin %80'ine denk gelen nabız değerlerinde üç ay boyunca, haftada üç gün, 30 dakika kondisyon bisikleti egzersizine devam etti (19).

Kuvvet egzersizi grubuna katılan hastalar ise 3 ay boyunca, haftada 3 gün, ilk ay 1 set 12-15 tekrarlı, ikinci ay 2 set 12-15 tekrarlı, üçüncü ay 3 set 12-15 tekrarlı 10 büyük kas grubunu içeren (Bacak Pres, Göğüs Pres, Bacak Ters Pres, Gövde Aşağı Çekiş, Bacak Ekstansiyon İtişi, Dambilla Kol Yana Açış, Kalf Pres, Dikey Çekiş, Mekik, Yerde Çapraz Kol Bacak Uzatma) ağırlık antrenmanı yaptı. Katılımcıların çalıştığı ağırlıklar maksimum kaldırabileceği ağırlığın %60'ı olarak ayarlandı.

Veri Toplama Araçları

MS semptomlarına yönelik ölçümler

Yorgunluk, yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve kognitif işlevlerdeki değişimini değerlendirmek için çalışma başında ve sonunda tüm hastalara Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ), Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi (MSYK-54) Enstrümanı, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS- BICAMS) ölçekleri uygulandı.

Fiziksel kapasite ve denge ölçümleri

Aerobik kapasite ölçümü: Test bisikleti üzerinde gaz analizörü ile yapılan direkt maksimal VO_2 ölçümünü bir hasta tamamlayabildi. Diğer hastalar direkt ölçüm için kullanılan prosedürlere, maskeye ve ekipmana uyum sağlayamadı. Literatürde direkt testi tamamlama oranı MS'li kişiler için %40'lar gibi düşük bir oranda olduğundan, tüm hastalara Lode Corival bisiklet ergometresi ile endirekt Astrand bisiklet testi protokolü uygulandı (20,21). Test için pedal direnci 0,5-1 watt/kg, pedal devir hızı 60rpm/dk olacak şekilde ayarlandı. Kalp hızı takibi için göğüs bandı (Polar T31 Coded Heart Rate Transmitter) ve nabız sayar saat (Polar F5 Heart Rate Monitor Watch) takıldı. Teste altı dakika boyunca nabız 120/dakika ve 170/dakika aralığında olacak şekilde devam edildi. Son iki nabız değerinin farkı 5'ten az ise test başarılı kabul edildi ve bu nabız değerlerinin ortalaması alındı. Testte uygulanan pedal direnci ve nabız ortalaması Astrand normogramında işaretlenerek hastaların aerobik kapasiteleri hesaplandı.

Kuvvet ölçümleri: Tüm hastalarda izometrik el ve sırt-bacak dinamometresi ile değerlendirildi. El kavrama kuvveti için hastaya hazır olduğunda yaklaşık beş saniye boyunca dinamometreyi tüm gücüyle sıkması istendi. Sırt kuvveti için hastalara zinciri mümkün olduğunca sert çekmesi ve kolların açısını bozmadan gövdeyi ekstansiyona getirmeye çalışması söylendi. Bacak kuvveti için ise hastalara zinciri sıkı tutup gövde ve kolların açısını değiştirmeden bacaklarıyla zemine kuvvet uygulayarak dizlerini tam ekstansiyona getirmeye çalışması söylendi. Tüm işlemlerde hasta beş dakika dinlendirildi ve testler iki kez yapıldı. En yüksek ölçülen değerler alındı.

Denge ölçümleri: Tüm hastalarda Tecnobody PK-252 izokinetik cihazı kullanıldı. Çıplak ayak üzerinde statik ve dinamik denge testleri yapıldı. Statik denge; çift ayak üzerinde gözler açık, her iki tek ayak üzerinde gözler açık, dinamik denge; çift ayak üzerinde gözler açık olarak test edildi. Her test 2 kez yapılarak toplamda altı ölçüm yapıldı. Her ölçüm 30 saniye sürdü ve ölçümler arasında birer dakikalık ara verildi. Hastanın yaptığı en iyi değerler alındı.

Plazma NGF ve NT-3 düzeylerinin ölçümü

Çalışma başlamadan en fazla iki gün önce ve egzersiz programları bittikten en fazla iki gün sonra tüm hastaların kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. Numune $2000 \times g$ 'de 10 dakika boyunca oda sıcaklığında santrifüj edildi. Daha sonra üstte kalan plazma, analizlerin yapılacağı zamana kadar $-20^\circ C$ 'de saklandı. Plazma örneklerindeki NGF ve NT-3 düzeylerinin ölçümü ELISA kiti (Wuhan Fine Biotech Co. Ltd.) ile gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada nümerik veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile, kategorik veriler ise frekans değerleri kullanılarak IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla özetlendi. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi (etkileşim hariç, $p < 0,1$).

Nicel değişkenlerde normallik varsayımı karşılaştırma yapılacak gruplarda ve zaman noktalarında ayrı ayrı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Gruplarda cinsiyet dağılımı Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Hastalık süresi ve yaş ortalamaları gruplarda sırasıyla Kruskal-Wallis ve varyans analizi (ANOVA) ile kıyaslandı.

BICAMS, MSYK-54, PUKİ ve YEÖ ölçeklerinin toplam puanları ile denge ve kuvvet ölçümleri (öncesi-sonrası, değişim) gibi egzersiz öncesi ve sonrası sayısal değişkenler arasındaki fark, zaman, grup ve etkileşim Brunner-Langer modeli (F1-LD-F1* tasarımı) ile tekrarlanan ölçüm tasarımı altında analiz edildi. Tekrarlı ölçüm ANOVA'ya parametrik olmayan bir alternatif olarak kullanılan Brunner-Langer modelinde etkileşim etkisi, öncesi ve sonrası değişimin gruplar arasında benzer olup olmadığını gösterir (veya grupların değişim öncesi ve sonrası çizgilerinin paralel olup olmadığını test eder). Sonuç anlamlı bulunursa, grup içi ve gruplar arası analizler gibi daha ileri analizlere ihtiyaç vardır. Aksi takdirde, grup ve zaman etkileri doğrudan yorumlanabilir: grup etkisi, her iki zamanda da gruplar arasında bir fark olup olmadığını gösterir ve zaman etkisi, öncesi-sonrası değişimin her iki grupta da anlamlı olup olmadığını gösterir. Etkileşim etkisi bazen literatürde güç dikkate alınarak 0,1'e kadar gevşemiş bir p değerine karşı analiz edilmiştir.

BICAMS, MSYK-54, PUKİ, yorgunluk etki skalası ölçeklerinin toplam puanlarının, denge ve kuvvet ölçümlerinin gruplarda zamana bağlı değişimi, parametrik olmayan yöntem Brunner-Langer model (F1-LD-F1 dizayn) ile, R 3.5.2 yazılımı (R software, version 3.5.2, package: nparLD, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://r-project.org>) yardımıyla analiz edildi. Brunner-Langer modeli sonucunda gruplarda zamana bağlı değişim benzer bulunmadığında (etkileşim $< 0,1$) her bir grupta zaman karşılaştırması yine Brunner Langer (LD-F1 dizayn) ile ayrı ayrı yapıldı (Bonferroni düzeltmeli olarak verildi) ve ilk zaman noktasında (bazal) gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Son ölçüm-ilk ölçüm farkları yine Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında kıyaslandı. Anlamlı bulunan ($p < 0,05$) Kruskal-Wallis testi sonrasında grupların ikili karşılaştırılması Dunn testi ile yapıldı, ardından p değerleri için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı.

*LD'nin F1 sol tarafı bir bağımsız grup faktörünü gösterir ve LD'nin F1 sağ tarafı bir bağımlı faktör gösterir (burada zamandır). LD, longitudinal dizayn anlamına gelir.

BULGULAR

Demografik Veriler

Aerobik grubundaki 16 hastanın 11'i kadın beşi erkekti, hastalık süresi $6,5 \pm 5,78$ yıl, yaş ortalamaları $38,12 \pm 9,11$ yıldır. Kuvvet grubundaki 11 hastanın yedisi kadın dördü erkekti, hastalık süresi $8,09 \pm 6,33$ yıl, yaş ortalamaları $39,27 \pm 10,45$ yıldır. Kontrol grubundaki 16 hastanın sekizi kadın sekizi erkekti, hastalık süresi $7,69 \pm 5,87$ yıl, yaş ortalamaları $37,00 \pm 9,47$ yıldır.

"Expanded disability status scale (EDSS)" skorları median değerleri aerobik egzersiz grubunda 1,5 (0-4), kuvvet egzersizi grubunda 1,5 (1-3,5) ve kontrol grubunda 1 (0-2,5) idi ve çalışma sonunda EDSS skorlarında anlamlı değişiklik görülmedi.

Çalışma gruplarının cinsiyet, EDSS skorları, hastalık süreleri ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ($p = 0,538$, $p = 0,08$, $p = 0,633$, $p = 0,832$; sırasıyla).

Aerobik kapasite (VO2 maks) değerleri (Tablo 1)

Çalışma sonunda VO_2 maks'ın değişimi çalışma gruplarında benzer bulunmadı (Etkileşim: $p < 0,001$). Bu nedenle gruplarda zamana bağlı değişim ayrı ayrı incelendi. VO_2 maks değerlerinin aerobik ($p < 0,001$) ve kuvvet egzersizi ($p = 0,003$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı, kontrol grubunda ise azaldığı bulundu ($p = 0,002$). VO_2 maks değeri için önce-sonra farkı karşılaştırıldığında aerobik grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,01$).

Kuvvet değerleri (Tablo 1)

El kavrama kuvveti dışında diğer kuvvet değerlerinin değişimi gruplarda benzer bulunmadı (Etkileşim; sırt kuvveti: $p < 0,001$, bacak kuvveti $p < 0,001$, sağ el kavrama $p = 0,486$, sol el kavrama $p = 0,479$). Bu nedenle gruplarda

Tablo 1. Aerobik kapasite ve kuvvet değerlerinin gruplarda zamana bağlı değişimi

	Aerobik egzersiz grubu (n=16)		Kuvvet egzersizi grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=16)		Brunner Langer model (Etkileşim etkisi)	Önceki ve sonraki değerler arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılması
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra		
Aerobik kapasite (VO ₂ maks) (mlO ₂ /kg/dk)	31 (16-50)	38 (27,5-60)	30 (20-35,7)	32 (20-38,5)	30,6 (20-36)	29,3 (16-36)	p<0,001 ^{**}	p ^a <0,001 ^{§§} p ^b =0,88 p ^c =0,008 ^{§§}
	p<0,001 ^{**}		p=0,003 ^{**}		p=0,002 ^{**}			
Sırt kuvveti (kgf)	36 (10-100)	42,5 (19-110)	23 (5-80)	47 (20-110)	46,5 (8-79)	41 (10-68)	p<0,001 ^{**}	p ^a =0,009 ^{§§} p ^b <0,001 ^{§§} p ^c =0,540
	p=0,002 ^{**}		p<0,001 ^{**}		p=0,02 [*]			
Bacak kuvveti (kgf)	34 (10-95)	52,5 (27-165)	26 (10-75)	60 (25-120)	47,5 (13-83)	54,5 (14-75)	p<0,001 ^{**}	p ^a <0,001 ^{§§} p ^b <0,001 ^{§§} p ^c =1,000
	p<0,001 ^{**}		p<0,001 ^{**}		p=0,002 ^{**}			
Sağ el kavrama kuvveti (kgf)	28 (5-75)	32 (10-80)	20 (5-57)	26 (10-60)	36 (8-60)	37 (10-66)	p=0,486 [†]	p=0,627
	p=0,004 ^{**}		p<0,001 ^{**}		p=0,012 [*]			
Sol el kavrama kuvveti (kgf)	24,5 (5-74)	31,5 (8-75)	20 (5-57)	30 (5-70)	37 (9-61)	36,5 (8-66)	p=0,479 [†]	p=0,612
	p=0,027 [*]		p=0,002 ^{**}		p=0,195			

Değerler ortanca (minimum - maksimum) olarak ifade edildi.

p^a=Kontrol × Aerobik, p^b=Kontrol × Kuvvet, p^c=Aerobik × Kuvvet.

[†]: Brunner Langer model analizi sonucunda p>0,10 bağımsız değişkenler arasında etkileşim olmadığını göstermektedir.

^{**}: Brunner Langer model analizi sonucunda p<0,10 bağımsız değişkenler arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. (Etkileşim anlamlı olduğu için değişkenlere ek analizler uygulanmıştır. Öncelikle her grupta Brunner Langer model analizi ile çalışma öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar incelenirken, gruplar arası ilk ve son ölçümler arasındaki farklar Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi.)

^{*}: p<0,05, ^{**}: p<0,01 (Her grup içinde çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

[§]: p<0,05, ^{§§}: p<0,01 (Gruplar arasında çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

Tablo 2. “Nerve Growth Factor” ve NT-3 plazma düzeylerinin gruplarda zamana bağlı değişimi

	Aerobik egzersiz grubu (n=16)		Kuvvet egzersizi grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=16)		Brunner Langer model (Etkileşim etkisi)	Önceki ve sonraki değerler arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılması
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra		
NGF (pg/ml)	95 (32-259)	192 (78-3177)	58 (37-134)	145 (44-221)	75 (20-282)	97 (31-491)	p=0,069 ^{**}	p ^a =0,007 ^{§§} p ^b =0,961 p ^c =0,246
	p<0,001 ^{**}		p=0,002 ^{**}		p=0,054			
NT-3 (pg/ml)	100 (22-1256)	115 (27-3018)	67 (19-179)	103 (47-490)	136 (18-1511)	117 (41-1738)	p=0,061 ^{**}	p=0,594
	p=0,083		p<0,001 ^{**}		p=0,306			

Değerler ortanca (minimum - maksimum) olarak ifade edildi.

p^a=Kontrol × Aerobik, p^b=Kontrol × Kuvvet, p^c=Aerobik × Kuvvet

^{**}: Brunner Langer model analizi sonucunda p<0,10 bağımsız değişkenler arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. (Etkileşim anlamlı olduğu için değişkenlere ek analizler uygulanmıştır. Öncelikle her grupta Brunner Langer model analizi ile çalışma öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar incelenirken, gruplar arası ilk ve son ölçümler arasındaki farklar Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi.)

^{**}: p<0,01 (Her grup içinde çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir.)

[§]: p<0,01 (Gruplar arasında çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir.)

sırt ve bacak kuvveti için zamana bağlı değişim ayrı ayrı incelendi. Sırt, bacak ve el kavrama kuvveti değerlerinin çalışma sonunda üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştiği bulundu (p<0,05). Bu değerler aerobik ve kuvvet egzersizi gruplarında artarken, kontrol grubunda ise sırt kuvveti ve sol el kavrama kuvvetinin azaldığı, bacak kuvveti ve sağ el kavrama kuvvetinin ise arttığı bulundu.

Sırt ve bacak kuvvet değerlerinin önce-sonra farkı aerobik egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında ve kuvvet grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). Aerobik egzersiz grubu ve kuvvet egzersizi grubu arasında ise benzerdi (p>0,05).

Plazma NGF düzeyleri (Tablo 2)

“Nerve growth factor” plazma değerlerinin değişimi çalışma gruplarında benzer değildi (Etkileşim: p=0,069). Bu nedenle zamana bağlı değişim

ayrı ayrı incelendi. “Nerve growth factor” plazma düzeyi aerobik egzersiz (p<0,001) ve kuvvet egzersizi gruplarında (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artarken (p<0,01), kontrol grubundaki artış anlamlı değildi (p=0,054). “Nerve growth factor” plazma düzeylerinin önce-sonra farkları aerobik egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,007), aerobik ve kuvvet egzersizi grubu arasında bu farklılık anlamlı değildi (p>0,05).

Plazma NT-3 düzeyleri (Tablo 2)

Nörotrofin-3 plazma değerlerinin değişimi çalışma gruplarında benzer bulunmadı (Etkileşim: p=0,061). Bu nedenle zamana bağlı değişim ayrı ayrı incelendi. NT-3 plazma düzeyinin kuvvet egzersizi grubunda anlamlı ölçüde arttığı bulundu (p<0,001). Aerobik egzersiz grubunda ise NT-3 düzeyi artarken, bu artış anlamlı değildi (p=0,083). Kontrol

Tablo 3. Yorgunluk düzeyi, uyku kalitesi, bilişsel fonksiyon ve yaşam kalitesi değerlerinin gruplarda zamana bağlı değişimi

	Aerobik egzersiz grubu (n=16)		Kuvvet egzersizi grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=16)		Brunner Langer model (Etkileşim etkisi)	Önceki ve sonraki değerler arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılması
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra		
YEÖ	67 (40-123)	59 (40-103)	75 (42-160)	66 (42-104)	71 (40-132)	59 (42-123)	p=0,808*	p=0,689
	p=0,256		p=0,04*		p=0,012*			
PUKİ	6,5 (2-15)	4,5 (2-13)	8 (2-12)	5 (2-11)	5 (3-15)	6 (2-15)	p=0,003**	p ^a =0,041 [§] p ^b =0,033 [§] p ^c =1,00
	p=0,006**		p=0,002**		p=0,211			
BVMT-R	29 (13-34)	32 (18-35)	30 (13-35)	32 (11-34)	27 (13-34)	30 (12-36)	p=0,062**	p=0,202
	p=0,005**		p=0,625		p=0,04*			
SDMT	46 (29-61)	48 (32-81)	42 (26-70)	52 (28-81)	49 (18-96)	46 (29-73)	p=0,019**	p=0,112
	p=0,029*		p=0,002**		p=0,897			
CVLT-II	62,5 (38-83)	66,5 (39-79)	54 (36-74)	62 (41-75)	53,5 (41-72)	60 (40-83)	p=0,899*	p=0,840
	p=0,003**		p=0,007**		p<0,001**			
MSYK-54 Bileşik mental sağlık	67 (29-95)	77 (49-96)	5 (9-88)	69 (35-90)	66 (24-96)	70 (29-94)	p=0,034**	p ^a =0,068 p ^b =0,163 p ^c =1,00
	p<0,001**		p=0,004**		p=0,773			
MSYK-54 Bileşik fiziksel sağlık	62 (33-82)	72 (63-89)	61 (22-86)	70 (35-91)	68 (38-95)	64 (34-92)	p=0,002**	p ^a =0,003 ^{§§} p ^b =0,077 p ^c =1,00
	p<0,001**		p=0,007**		p=0,515			

Değerler ortanca (minimum – maksimum) olarak ifade edildi.

BICAMS: MS için kısa uluslararası bilişsel değerlendirme bataryası.

BVMT-R: Kısa görsel-uzamsal bellek testi.

SDMT: Sembol rakam modaliteleri testi.

CVLT-II: Kaliforniya sözel öğrenme testi.

MSYK-54: Multipl skleroz yaşam kalitesi enstrümanı-54.

p^a: Kontrol × Aerobik, p^b: Kontrol × Kuvvet, p^c: Aerobik × Kuvvet.

*: Brunner Langer model analizi sonucunda p>0,10 bağımsız değişkenler arasında etkileşim olmadığını göstermektedir.

** : Brunner Langer model analizi sonucunda p<0,10 bağımsız değişkenler arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. (Etkileşim anlamlı olduğu için değişkenlere ek analizler uygulanmıştır. Öncelikle her grupta Brunner Langer model analizi ile çalışma öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar incelenirken, gruplar arası ilk ve son ölçümler arasındaki farklar Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi).

*: p<0,05, **: p<0,01 (Her grup içinde çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

§: p<0,05, §§: p<0,01 (Gruplar arasında çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

grubunda değişim azalma yönünde ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,306). NT-3 plazma düzeylerinin önce-sonra farkı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,594).

Yorgunluk skorları (Tablo 3)

Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ) ölçeği toplam puanı ve alt ölçeklerin (fiziksel, sosyal, bilişsel) puanları önce-sonra değişimi üç grupta da azalış yönünde ve benzer bulundu (Etkileşim: p=0,808). Yorgunluk etki ölçeği toplam puanının çalışma sonunda kuvvet egzersizi grubunda (p=0,04) ve kontrol grubunda (p=0,012) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulunurken, aerobik egzersiz grubundaki azalma anlamlı değildi (p=0,256). Yorgunluk düzeyinin çalışma başındaki ve sonundaki değerler arasındaki fark gruplar arasındaki karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,689).

Uyku kalitesi skorları (Tablo 3)

PUKİ'nin değişimi çalışma gruplarında benzer değildi (Etkileşim: p=0,003). Bu nedenle zamana bağlı değişimin ayrı ayrı incelenmesinde PUKİ puanlarındaki değerler aerobik egzersiz (p=0,006) ve kuvvet egzersizi gruplarında (p=0,002) anlamlı düzeyde azalırken, kontrol grubunda ise anlamlı bir değişim olmadı (p=0,211). Önce-sonra değerleri arasındaki farklılık aerobik ve kuvvet egzersizi gruplarında benzerdi (p=1,00).

Bilişsel fonksiyon değerleri (Tablo 3)

Bilişsel fonksiyon düzeyini değerlendirmek amacı ile kullanılan BICAMS'in alt ölçekleri olan Kısa Görsel-Uzamsal Bellek Testi (Brief Visuospatial

Memory Test-Revised, BVMT-R) ve Sembol Rakam Modaliteleri Testi (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) değerlerinin değişimi çalışma gruplarında benzer bulunmadı (Etkileşim: BVMT-R: p=0,062, SDMT: p=0,019). Bu nedenle BVMT-R ve SDMT değerleri için zamana bağlı değişim ayrı ayrı incelendi. BVMT-R alt ölçeği skorlarının çalışma sonunda aerobik (p=0,005) ve kontrol gruplarında (p=0,04) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bulduk. Kuvvet egzersizi grubunda da artış saptanırken, bu artış anlamlı değildi (p=0,625). "Symbol Digit Modalities Test" alt ölçeği skorlarında çalışma sonunda aerobik (p=0,029) ve kuvvet egzersizi gruplarında (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, kontrol grubunda ise anlamlı bir değişim bulunmadı (p=0,897). Bir diğer alt ölçek olan Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi-II (California Verbal Learning Test, CVLT-II) değerinin değişimi çalışma gruplarında benzer bulundu (Etkileşim: p=0,900). CVLT-II alt ölçeği skorlarının ise üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bulundu (p<0,01).

"Brief Visuospatial Memory Test-Revised", SDMT ve CVLT- II alt ölçeklerinin çalışma sonundaki ve başındaki değerleri arasındaki farklar üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,202, p=0,112, p=0,840; sırasıyla).

Yaşam kalitesi değerleri (Tablo 3)

MSYK-54 ölçeğinin bileşenleri olan Bileşik Mental Sağlık (BMS) ve Bileşik Fiziksel Sağlık (BFS) değişimi çalışma gruplarında benzer bulunmadı (Etkileşim: BMS: p=0,034, BFS: p=0,002). Bu nedenle BMS ve BFS değeri için gruplarda zamana bağlı değişim ayrı ayrı incelendi. Bileşik mental

Tablo 4. Çift ayak üzerinde Statik ve dinamik denge değerlerinin gruplarda zamana bağlı değişimi

	Aerobik egzersiz grubu (n=16)		Kuvvet egzersizi grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=16)		Brunner Langer model (Etkileşim etkisi)	Önceki ve sonraki değerler arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılması
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra		
Çift ayak üzerinde statik ön-arka salınım (mm/sn)	7,5 (5-25)	7 (5-15)	7 (5-20)	7 (5-17)	7,5 (4-16)	8 (5-13)	p=0,378 [†]	p=0,343
	p=0,507		p=0,513		p=0,223			
Çift ayak üzerinde statik medial-lateral salınım (mm/sn)	7 (4-21)	6 (3-15)	6 (5-14)	7 (5-15)	7 (3-13)	8 (3-13)	p=0,067 ^{**}	p ^a =0,014 [§] p ^b =1,00 p ^c =0,069
	p=0,034*		p=0,356		p=0,107			
Çift ayak üzerinde statik elips alanı (mm ²)	330 (100-4329)	203 (53-1579)	263 (134-721)	286 (120-964)	180 (84-2548)	342 (102-1988)	p=0,007 ^{**}	p ^a =0,003 ^{§§} p ^b =0,792 p ^c =0,198
	p<0,001 ^{**}		p=0,672		p=0,128			
Çift ayak üzerinde statik çevre (mm)	349 (220-1043)	338 (225-692)	337 (234-792)	346 (268-720)	341 (173-598)	412 (224-677)	p=0,116 [†]	p ^a =0,022 [§] p ^b =0,378 p ^c =1,00
	p=0,385		p=0,555		p=0,353			
Çift ayak üzerinde dinamik ön-arka salınım (mm/sn)	21 (9-47)	16 (10-29)	15 (10-34)	15 (12-28)	17 (6-27)	17 (8-30)	p=0,068 ^{**}	p ^a =0,004 ^{§§} p ^b =1,00 p ^c =0,260
	p=0,002 ^{**}		p=0,806		p=0,682			
Çift ayak üzerinde dinamik medial-lateral salınım (mm/sn)	18 (11-57)	13 (11-37)	14 (11-23)	12 (10-24)	15 (7-25)	16 (7-23)	p=0,018 ^{**}	p ^a =0,013 [§] p ^b =1,00 p ^c =0,166
	p=0,001 ^{**}		p=0,178		p=0,758			
Çift ayak üzerinde dinamik elips alanı (mm ²)	1369 (457-1667)	868 (358-3578)	1316 (402-3786)	955 (294-2550)	1224 (516-5726)	1427 (576-7211)	p=0,001 ^{**}	p ^a <0,001 ^{§§} p ^b =0,124 p ^c =0,301
	p<0,001 ^{**}		p=0,104		p=0,397			
Çift ayak üzerinde dinamik çevre (mm)	902 (472-2401)	670 (539-1413)	719 (544-1306)	668 (512-1207)	757 (322-1117)	773 (363-1222)	p=0,007 ^{**}	p ^a =0,005 ^{§§} p ^b =1,00 p ^c =0,139
	p<0,001 ^{**}		p=0,401		p=0,636			

Değerler ortanca (minimum - maksimum) olarak ifade edildi.

p^a: Kontrol × Aerobik, p^b: Kontrol × Kuvvet, p^c: Aerobik × Kuvvet.

*: Brunner Langer model analizi sonucunda p>0,10 bağımsız değişkenler arasında etkileşim olmadığını göstermektedir.

***: Brunner Langer model analizi sonucunda p<0,10 bağımsız değişkenler arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. (Etkileşim anlamlı olduğu için değişkenlere ek analizler uygulanmıştır. Öncelikle her grupta Brunner Langer model analizi ile çalışma öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar incelenirken, gruplar arası ilk ve son ölçümler arasındaki farklar Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi).

*: p<0,05, **: p<0,01 (Her grup içinde çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

§: p<0,05, §§: p<0,01 (Gruplar arasında çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

sağlık ve BFS skorlarının çalışma sonunda aerobik ve kuvvet egzersizi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bulunurken (p<0,01), kontrol grubunda ise anlamlı düzeyde bir değişime saptanmadı (p>0,05).

Üç grup arasındaki karşılaştırmaya bakıldığında BMS skorlarının önce ve sonra değerlerinin farkı için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Bileşik fiziksel sağlık skorlarının önce ve sonra değerlerinin farkı aerobik ve kuvvet grubu arasında benzer (p=1,00), aerobik ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01).

Denge Değerleri

Çift ayak üzerinde statik denge skorları (Tablo 4)

Çift ayak üzerinde statik zeminde yapılan denge testinde Medial-Lateral (ML) salınım ve elips alanı değişimi gruplarda benzer değildi (Etkileşim; çift statik ML: p=0,067, çift statik elips alanı: p=0,007). Bu nedenle ML salınım ve elips alanı değişimi için gruplarda zamana bağlı değişim ayrı ayrı incelendi. Aerobik egzersiz grubunda ML salınım (p=0,034) ve elips alanı değerlerinde (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Kuvvet egzersizi ve kontrol grubunda ise ML salınım ve elips alanı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişime saptanmadı (p>0,05). Her üç grupta da Ön-Arka (ÖA) salınım ve çevre değerlerinde çalışma sonunda anlamlı bir değişime bulunmadı (p>0,05).

Çift ayak üzerinde statik zeminde yapılan denge testinin çalışma başındaki ve sonundaki değerleri arasındaki farklar gruplar arasında

karşılaştırıldığında ML salınım, elips alanı ve çevre değerleri için aerobik egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,014, p=0,003, p=0,022; sırasıyla).

Çift ayak üzerinde dinamik denge skorları (Tablo 4)

Çift ayak üzerinde dinamik zeminde yapılan denge testinde ÖA ve ML salınım değişimi gruplarda benzer bulunmadı (Etkileşim; ÖA p=0,068, ML p=0,018). Medio-lateral salınım, ÖA salınım, elips alanı ve çevre değerlerinin çalışma sonunda aerobik egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulunurken (p=0,001, p=0,002, p<0,001, p<0,001; sırasıyla), kuvvet egzersizi grubunda ve kontrol grubunda anlamlı bir değişime yoktu (p>0,05). Aerobik egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında ML salınım (p=0,013), ÖA salınım (p=0,004), elips alanı (p<0,001) ve çevre değerlerinin (p=0,005) önce-sonra farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken, diğer grup karşılaştırmalarında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tek ayak üzerinde denge değerleri (Tablo 5)

Sağ ayak üzerinde statik zeminde yapılan denge testinde ÖA salınım, elips alanı ve çevre değeri, sol ayakta ise elips alanı gruplarda benzer bulunmadı (Sağ ayak etkileşim; ÖA: p=0,061, elips alanı: p=0,003, çevre: p=0,012, Sol ayak etkileşim elips alanı: p<0,001). Aerobik egzersiz grubunda tek ayak üzerinde statik zeminde yapılan denge testinde elde edilen ÖA salınım, ML salınım, elips alanı ve çevre değerlerinin çalışma sonunda her iki ayakta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulundu (p<0,01).

Tablo 5. Tek ayak üzerinde statik denge değerlerinin gruplarda zamana bağlı değişimi

	Aerobik egzersiz grubu (n=16)		Kuvvet egzersizi grubu (n=11)		Kontrol grubu (n=16)		Brunner Langer model (Etkileşim etkisi)	Önceki ve sonraki değerler arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılması
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra		
Sağ ayak üzerinde statik ön-arka salınım (mm/sn)	28 (19-120)	22,5 (12-90)	25 (18-49)	24 (15-51)	23,5 (12-35)	25 (10-68)	p=0,061 ^{**}	pa <0,001 ^{§§} pb=0,249 pc=0,160
	p<0,001 ^{**}		p=0,176		p=0,09			
Sağ ayak üzerinde statik medial-lateral salınım (mm/sn)	33,5 (18-96)	30,5 (14-84)	33 (15-44)	29 (18-45)	31 (12-43)	29 (13-55)	p=0,152 [§]	p=0,076
	p=0,004 ^{**}		p=0,342		p=0,842			
Sağ ayak üzerinde statik elips alanı (mm ²)	1069 (437-5659)	682 (369-3549)	915 (642-2607)	832 (561-2360)	180 (84-2548)	342 (102-1988)	p=0,003 ^{**}	pa.=0,001 ^{§§} pb=0,088 pc=0,767
	p=0,015 [*]		p=0,043 [*]		p=0,07			
Sağ ayak üzerinde statik çevre (mm)	1393,5 (913-5458)	1215,5 (666-3958)	1352 (890-1992)	1163 (878-2131)	1268 (580-1824)	1289 (648-2437)	p=0,012 ^{**}	pa.=0,001 ^{§§} pb=0,574 pc=0,162
	p<0,001 ^{**}		p=0,239		p=0,190			
Sol ayak üzerinde statik ön-arka salınım (mm/sn)	30 (19-130)	25 (14-89)	33 (14-45)	25 (15-44)	23,5 (13-44)	24 (14-37)	p=0,347 [§]	p=0,227
	p=0,073		p=0,490		p=0,579			
Sol ayak üzerinde statik medial-lateral salınım (mm/sn)	35 (21-98)	32,5(17-103)	33 (22-47)	28 (20-40)	27,5 (14-51)	28 (15-52)	p=0,196 [§]	p=0,263
	p=0,009 ^{**}		p=0,266		p=0,560			
Sol ayak üzerinde statik elips alanı (mm ²)	1384,5 (710-11886)	842 (330-7686)	1086 (545-2045)	905 (507-3166)	704,5 (246-1873)	1133 (359-1624)	p<0,001 ^{**}	pa=0,002 ^{§§} pb=0,405 pc=0,301
	p=0,004 ^{**}		p=0,165		p=0,005 ^{**}			
Sol ayak üzerinde statik çevre (mm)	1517 (925-5358)	1263 (734-4172)	1443 (828-2133)	1224 (804-1689)	1145 (636-2148)	1256 (677-2059)	p=0,265 [§]	p=0,201
	p=0,009 ^{**}		p=0,333		p=0,551			

Değerler ortanca (minimum - maksimum) olarak ifade edildi.

p^a: Kontrol × Aerobik, p^b: Kontrol × Kuvvet, p^c: Aerobik × Kuvvet.

†: Brunner Langer model analizi sonucunda p>0,10 bağımsız değişkenler arasında etkileşim olmadığını göstermektedir.

**†: Brunner Langer model analizi sonucunda p<0,10 bağımsız değişkenler arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. (Etkileşim anlamlı olduğu için değişkenlere ek analizler uygulanmıştır. Öncelikle her grupta Brunner Langer model analizi ile çalışma öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar incelenirken, gruplar arası ilk ve son ölçümler arasındaki farklar Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi).

*: p<0,05, **: p<0,01 (Her grup içinde çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

§: p<0,05, §§: p<0,01 (Gruplar arasında çalışma öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir).

Kuvvet egzersizi grubunda sadece sağ ayak elips alanı değerlerinde çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma olurken (p=0,043), kontrol grubunda ise sol ayak elips alanı değerlerinde anlamlı bir artış mevcuttu (p=0,005). Diğer parametrelerde çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı (p>0,05).

Tek ayak üzerinde statik zeminde yapılan denge testinin çalışma öncesindeki ve sonrasındaki değerleri arasındaki fark üç grup arasında karşılaştırıldığında sağ ayak ÖA salınım, elips alanı, çevre ve sol ayak elips alanı değerleri için aerobik egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,01).

TARTIŞMA

Çalışmamızda ambulatuvar MS hastalarında 3 ay boyunca düzenli yapılan egzersizin MS hastalarında kuvvet ve aerobik kapasite gibi fiziksel fitness parametrelerini ve NGF ve NT-3 gibi nörotrofik faktörlerin plazma düzeyini, uyku ve yaşam kalitesini ve kognitif işlevleri artırdığını, denge parametrelerinde düzelmeye sağladığını ve yorgunluğu azalttığını bulduk.

Multipl skleroz hastalarında sedanter yaşam sonucu aerobik kapasite azalmaktadır (7). Egzersiz yapan bireylerde kardiyo-respiratuvar dayanıklılıkta artış, kas kitlesinde, kas kuvvetinde, esnekliğinde ve dayanıklılığında artışın meydana geldiği bilinmektedir. Multipl skleroz hastalarında aerobik kapasitenin değerlendirildiği bir çalışmada aerobik kapasite gelişiminden bahsedebilmek için VO₂ maks'ta en az %10'luk artış olması gerektiği belirtilmiştir (20). Bizim çalışmamızda aerobik egzersiz

grubunda VO₂ maks'ta ortalama %22 artış görüldü. Ayrıca aerobik egzersiz grubunda kuvvet değerlerinde sırt kuvvetinde ortalama %18, bacak kuvvetinde ise ortalama %54'lük bir artış meydana geldi. Kuvvet egzersizi grubunda değerlerde ortalama VO₂ maks için %6, sırt kuvveti için %104, bacak kuvveti için ise %130 artış bulundu. Kuvvet egzersizlerinde aerobik kapasitede değişim beklenmemesine rağmen meydana gelen bu artış egzersiz ile periferik komponentlerin gelişimine bağlı (kas dokusuna oksijenin difüzyonunda artış, kas dokusu kılcallarının ve mitokondri oranının artışı) olmuş olabilir.

Son yıllarda sağlıklı ve çeşitli hastalıkları bulunan insanlarda nöral rejenerasyon ve remyelinizasyonda önemli biyobelirteçlerden olan nörotrofinlerin egzersize bağlı değişimlerini araştıran çalışmaların sayısı artmıştır. Genel olarak düzenli yapılan egzersizin NT'lerin düzeyinde artış sağladığı bilinmektedir (22). Aerobik egzersiz süresi sekiz hafta olan çalışmalarda MS hastalarında NGF düzeylerinde anlamlı artış görülmezken metabolik sendromlu olan kişilerde NGF düzeylerinde anlamlı artış görülmüştür (23,24). Bu çalışmalarda MS hastalarına haftada iki gün, diğer kişilere haftada üç gün egzersiz yaptırılmıştır. Çalışmamızda American College of Sports Medicine (ACSM) önerileri dikkate alınarak katılımcılara 12 hafta boyunca haftada 3 gün düzenli egzersiz yaptırıldı ve NGF plazma değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gördük. Bu çalışmanın bulguları, MS hastalarının düzenli egzersiz yapmasının NGF düzeylerini artıracağını göstermektedir.

Nörotrofin-3 fetal dönemde MSS gelişimi için önemli bir nörotrofik faktördür. NT-3 eksikliği olan farelerin MSS'de nükleuslarda nöronal

kayıp ve sensorimotor defisitlerinin olduğu gösterilmiştir (25). MS hastalığı olmayan fazla kilolu sedanter insanlarda (BMI 25-30 kg/m²) egzersizin akut etkilerinin incelendiği bir çalışmada NT-3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür (26). Çalışmamızda kuvvet egzersizi yapan grupta NT-3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülürken, aerobik egzersiz yapan grupta anlamlı olmasa da artış görüldü. Aerobik grupta istatistiksel olarak anlamlı artışın görülmemesinin nedeni kas kitlesinin yeterince artmaması ve 12 haftalık egzersiz süresinin artışı sağlamak için yeterli olmaması olabilir.

Nörotrofin sentezindeki eksikliğin ya da bozukluğun nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkma ihtimalini artırabileceğine dair görüşler vardır (27). NT'ler, nörodejeneratif bozuklukların ve sinir hasarının tedavisinde terapötik ajan olarak kullanım alanı da bulmuştur (27). Multipl skleroz hastalığının erken dönemlerinden itibaren NGF ve NT-3 düzeyini artıracak bu tarz düzenli egzersiz programlarının yapılmasının nöroenflamasyon yanısıra nörodejenerasyonun da birlikte görüldüğü MS'te, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada olumlu etkisi olabileceğini düşünebiliriz.

Fiziksel olarak aktif MS hastalarında kognitif düzeylerin daha iyi olduğu ve düzenli aerobik egzersiz yapan hastalarda kognitif fonksiyonlarda iyileşme olduğu bulunmuştur (28,29). Nörotrofik değişiklikler egzersizin kognisyon üzerindeki olumlu etkilerini açıklamak için en popüler hipotez olarak kabul edilmiştir (8,30). Nörotrofinler hipokampustaki glutamaterjik nöronları destekler, uzun dönem potansiyalizasyonu (LTP, long-term potentiation) kolaylaştırır böylelikle uzun süreli hafızanın gelişmesini destekler (31). Aerobik egzersizin hipokampusta nörojenezi sağladığı ve hipokampus volumünü artırdığı ve NT'lerin de sinaptik plastisite, nörojeniz ve nöronların sağkalımına destek olduğu daha önce gösterilmiştir (32,33). Bir çalışmada ise egzersizle VO₂ maks'taki artış ile korele olarak hipokampus volümünde ve NT düzeylerinde artış görülmüştür (34). Bizim çalışmamızda da aerobik ve kuvvet egzersizi gruplarında bilişsel fonksiyon değerlerinde artış bulduk. Çalışmamızda kognisyon artışının mekanizması egzersize bağlı olarak hipokampus volümünün artmasına veya NT'lerin düzeyinde meydana gelen artışın hipokampusta sinaptik plastisite ve nörojenezi sağlanmasına bağlı olabilir.

Multipl skleroz hastalarında sık görülen problemlerden biri hastalığa bağlı ortaya çıkan denge bozukluğu sonucunda meydana gelen düşmelerdir. Hem aerobik hem de kuvvet egzersizlerinin MS hastalarındaki denge problemi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (35-37). Çalışmamızda aerobik egzersiz grubunda denge parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmesine karşın kuvvet egzersizi grubundaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kuvvet egzersizi grubunda gerek sırt gerekse bacak kuvvetlerinde anlamlı artış görülmesine rağmen, dinamik ve statik denge parametrelerinde anlamlı değişim olmaması, MS hastalarında duysal ve motor uyarıların santral entegrasyon safhasındaki birtakım sorunlar nedeniyle olabileceğini gösterebilir. Bu durum üç mekanizma ile açıklanabilir. Birinci mekanizma; kuvvet egzersizinin NT düzeylerini artırmasına rağmen dengenin düzelmesi için diğer santral komponentleri tek başına etkilemede yetersiz olması, ikinci mekanizma; santral etkinin görülebilmesi için daha uzun egzersiz süresine ihtiyaç duyulması, üçüncü mekanizma; MSS lezyonlarının dağılımının bireyler arasında farklılık göstermiş olması düşünülebilir. Multipl skleroz hastalarında denge problemleri düşmeyle ilişkili yaralanmalara neden olabileceğinden dolayı bunları önlemek için egzersizin düzenli yapılması ve oluşturulan egzersiz programlarının aerobik bileşen de içermesi denge gelişimi için daha etkili olabilir.

Multipl skleroz hastalarında egzersizin uyku üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda aerobik egzersiz sonrası uyku kalitesinin arttığı, fiziksel olarak aktif MS hastalarında da uyku problemlerinin daha az olduğu görülmüştür (38). Çalışmamızda egzersiz gruplarında uyku kalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme bulduk. Egzersizin santral etkilerinin proenflamatuvar sitokinleri azaltması ve serotoninerjik projeksiyonları

artırmasıyla, periferik etkilerinin de vücudun termal regülasyonunu sağlaması ve vücudun egzersiz sonrası toparlanma için daha fazla uykuya ihtiyaç duyması nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir (39-41).

Egzersizin yorgunluk üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda tutarsızlıklar mevcuttur. Son yayımlanan bir metaanalizde aerobik kapasite ile yorgunluğun negatif ilişkili olduğu, kas kuvvetinin ise yorgunlukla ilişkisinin zayıf olduğu belirtilmiştir (42). Bir çalışmada MS hastalarına progresif kuvvet antrenmanı uygulanmış ve hastaların yorgunluk şikâyetlerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir (43). Çalışmamızda tüm gruplarda yorgunluk şikâyetlerinde azalma oldu. Multipl skleroz hastalarında aerobik kapasite ve kas kuvvetinin azaldığı bilinmektedir (44). Multipl skleroz hastaları aerobik kapasite ve kas kuvveti azalması sonucu sağlıklı insanlara kıyasla herhangi bir iş yaparken daha fazla efor sarf ederler. Egzersiz gruplarındaki hastaların kas kuvvetlerinin ve aerobik kapasitelerinin artışı ile aktivite esnasında daha az efor sarf etmesi yorgunluk şikâyetlerinin gerilemesinde etkili olmuş olabilir. Kontrol grubunda da fiziksel performans değerlerinde artış olmamasına rağmen yorgunluk şikâyetlerinde azalma görüldü. Psikolojik faktörler de sekonder yorgunluğa neden olabileceğinden dolayı bu dönemde kontrol grubundaki hastaların kendini mental olarak daha iyi hissetmesi yorgunluk şikâyetlerindeki azalmayı sağlamış olabilir.

Multipl skleroz yaşam kalitesini her yönden olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Hastalardaki yorgunluk hissi, denge problemleri, kognitif bozulmalar günlük fiziksel ve sosyal aktivitelerin kısıtlanmasına ve sedanter bir yaşam tarzının benimsenmesine neden olmaktadır. Hastalık ilerledikçe kişinin kendine olan güveninin azalmasına neden olur. Egzersizin MS hastalarında yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (37,45). Biz de çalışmamızda egzersiz ile MS hastalarının yaşam kalitesinin arttığını bulduk. Düzenli egzersiz ile hastaların fiziksel kapasitelerinin iyileşmesi, günlük yaşamda zor olan aktiviteleri yapmalarını kolaylaştırmış olabilir. Fiziksel kapasitelerindeki bu artış, yaşam kalitelerindeki bu gelişme için etken olabilir.

Sonuç olarak, MS hastalığı erken tanı ve erken immunomodülatör tedavinin önemli olduğu nöroenflamasyon yanı sıra nörodejenerasyonun da eşlik ettiği kronik bir süreçtir. Erken dönemde yapılacak düzenli egzersizler ile hastalığın ilerlemesinin ve gelişebilecek sekonder komplikasyonların önüne geçilebileceğini yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bulgular desteklemektedir. Multipl skleroz hastalarında NGF ve NT-3'ün plazma düzeylerinin artışı ve dengenin düzelmesi, yorgunluk azalması, kognisyonunda düzelme, uyku ve yaşam kalitesinde artış ile sağladığı etkiler göz önüne alındığında egzersiz, hastalığın erken dönemlerinden itibaren MS hastaları için kolay uygulanabilir, ucuz umut verici bir tedavi penceresidir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda fiziksel kapasitedeki değişimin, ölçekler kullanılarak değerlendirilen uyku kalitesi, biliş, yorgunluk ve yaşam kalitesi düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Ancak hastaların ruh halini değerlendirmedik. Egzersizin etkileri dışında olası bir depresif durumun düzelmesi de bu ölçeklerden elde ettiğimiz sonuçları etkilemiş olabilir. Bu nedenle bu durum çalışmamızın sınırlı bir yanı olabilir.

Teşekkür: İstatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı Araştırma Görevlisi Semiha Özgül'e teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Ege Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 03 Nisan 2019, karar no: 19-4T/43) ve ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04944251) çalışma protokolünü onayladı.

Hasta Onamı: Her katılımcı adayına yapılacak işlemler ve olası yan etkiler (egzersizle ilişkili yaralanmalar ve MS atağı geçirme gibi) ayrıntılı olarak anlatıldı ve gönüllülere Bilgilendirilmiş Olur Formu imzalatıldı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- MA, SŞ, ANY; Tasarım- MA, SŞ, ANY, TA, RA; Denetleme- MA, SŞ, ANY; Kaynaklar- MA, SŞ; Malzemeler- MA, DT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MA, DT, SŞ; Analiz ve/veya Yorum- MA, SŞ, DT, TA, RA, ANY; Literatür Taraması- MA; Yazıyı Yazan- MA, SŞ, ANY; Eleştirel İnceleme- MA, SŞ, ANY, DT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, 2020 yılında Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden (proje no:TTU-2019-20736) bir araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019;9:3116. [Crossref]
- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:752–759. [Crossref]
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:1127–1130. [Crossref]
- Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci.* 2005;231:29–34. [Crossref]
- Mazumder R, Murchison C, Bourdette D, Cameron M. Falls in people with multiple sclerosis compared with falls in healthy controls. *PLoS One.* 2014;9:e107620. [Crossref]
- Jørgensen M, Dalgas U, Wens I, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;376:225–241. [Crossref]
- Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45:905–923. [Crossref]
- Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:170. [Crossref]
- Lange-Asschenfeldt C, Kojda G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Exp Gerontol.* 2008;43:499–504. [Crossref]
- Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25:295–301. [Crossref]
- Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D'Arcangelo G, Tancredi V. Physical exercise and health: a focus on its protective role in neurodegenerative diseases. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2022;7:38. [Crossref]
- Vilar M, Mira H. Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Front Neurosci.* 2016;10:26. [Crossref]
- Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochem Res.* 1996;21:929–938. [Crossref]
- Riley CP, Cope TC, Buck CR. CNS neurotrophins are biologically active and expressed by multiple cell types. *J Mol Histol.* 2004;35:771–783. [Crossref]
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677–736. [Crossref]
- Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1217–1281. [Crossref]
- Müller P, Duderstadt Y, Lessmann V, Müller NG. Lactate and BDNF. Key mediators of exercise induced neuroplasticity? *J Clin Med.* 2020;9:1136. [Crossref]
- Kalinowska-tyszczarz A, Pawlak MA, Michalak S, Paprzycki W, Losy J. Immune cell NT-3 expression is associated with brain atrophy in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2011;240–241:109–113. [Crossref]
- Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957;35:307–315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13470504/>
- Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K, Møller AB, Dalgas U. Validity and reliability of VO₂-max measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;342:79–87. [Crossref]
- Astrand PO, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. *J Appl Physiol.* 1954;7:218–221. [Crossref]
- Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F. Updated overview on interplay between physical exercise, neurotrophins, and cognitive function in humans. *J Sport Health Sci.* 2020;9:74–81. [Crossref]
- Azali AK, Choobineh S. Integrated effects of aerobic training on metabolic risk factors, circulatory neurotrophins, testosterone and cortisol in midlife males with metabolic syndrome. *Med Sport.* 2016;69:228–239.
- Khademosharie M, Tadibi V, Behpoor N, Hamedinia MR. The effect of 12-weeks concurrent training on the serum levels NGF, BDNF, and VDBP in women with multiple sclerosis. *Int J Appl Exerc Physiol.* 2018;7:77–86. [Crossref]
- Ernfors P, Lee KF, Kucera J, Jaenisch R. Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. *Cell.* 1994;77:503–512. [Crossref]
- Domínguez-Sánchez MA, Bustos-Cruz RH, Velasco-Orjuela GP, Quintero AP, Tordecilla-Sanders A, Correa-Bautista JE, et al. Acute effects of high intensity, resistance, or combined protocol on the increase of level of neurotrophic factors in physically inactive overweight adults: the BrainFit study. *Front Physiol.* 2018;9:741. [Crossref]
- Manni L, Rocco ML, Bianchi P, Soligo M, Guaragna M, Barbaro SP, et al. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors.* 2013;31:115–122. [Crossref]
- Prakash RS, Snook EM, Kramer AF, Motl RW. Correlation of physical activity with perceived cognitive deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2010;12:1–5. [Crossref]
- Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS. a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler.* 2014;20:382–390. [Crossref]
- Cetinkaya C, Sisman AR, Kiray M, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, et al. Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. *Neurosci Lett.* 2013;549:177–181. [Crossref]
- Zheng F, Zhou X, Moon C, Wang H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4:188–200. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544221/>
- Frielingsdorf H, Simpson DR, Thal LJ, Pizzo DP. Nerve growth factor promotes survival of new neurons in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis.* 2007;26:47–55. [Crossref]
- Leavitt VM, Cirmiagliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht JM, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase.* 2014;20:695–697. [Crossref]
- Erickson KI, Kramer AF. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med.* 2009;43:22–24. [Crossref]
- Cakt BD, Nacir B, Genç H, Saraçoğlu M, Karagöz A, Erdem HR, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89:446–457. [Crossref]
- Paltamaa J, Sjögren T, Peurala SH, Heinonen A. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med.* 2012;44:811–823. [Crossref]
- Ertekin Ö, Ozakbas S, Idiman E, Algun ZC. Quality of life, fatigue and balance improvements after home-based exercise program in multiple sclerosis patients. *Nöro Psikiyatri Arşivi.* 49:33–38. [Crossref]
- Sadeghi Bahmani D, Kesselring J, Papadimitriou M, Bansi J, Pühse U, Gerber M, et al. 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. [Crossref]
- Melancon MO, Lorrain D, Dionne IJ. Exercise and sleep in aging: emphasis on serotonin. *Pathol Biol (Paris).* 2014;62:276–283. [Crossref]
- Santos RVT, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev.* 2007;11:231–239. [Crossref]
- Yang P-Y, Ho K-H, Chen H-C, Chien M-Y. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother.* 2012;58:157–163. [Crossref]
- Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. Is fatigue associated with aerobic capacity and muscle strength in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100:2193–2204. [Crossref]
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler.* 2010;16:480–490. [Crossref]
- Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol.* 2017;17:185. [Crossref]
- Motl RW, Snook EM. Physical activity, self-efficacy, and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Behav Med.* 2008;35:111–115. [Crossref]