

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OPTİK NÖRİT GEÇİRMİŞ MULTİPL SKLEROZ  
OLGULARINDA HİPOTERMİ İLE YARATILAN  
ANTI-UHTHOFF ETKİ: KLİNİK,  
ELEKTROFİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
İNCELEME**

**DR. TURAN POYRAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2010**

## İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
RESİM LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖNSÖZ.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	8
MS Patogenezi.....	8
MS’de Miyelin ve Akson Kaybı Mekanizmaları.....	12
MS’de Klinik Bulgular .....	17
Optik Sinir ve MS İlişkisi.....	18
Uhthoff Fenomeni.....	21
Optik Nörit ve MS’de GUP’lar.....	23
Kontrast Sensitivitesi ve SLT.....	27
Vücutu Soğutmanın MS Üzerine Etkileri.....	27
GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
Olgular.....	29
Nörooftalmolojik Bakı.....	32
Klinik Değerlendirmeler.....	33
Vücudun Soğutulması.....	35
Vücudun Isıtılması.....	39
İstatistik.....	39
BULGULAR.....	40
Demografik Veriler.....	40
Soğutma İşlemi.....	46
Soğuk Uygulama ve Klinik.....	47
Soğutma İşlemi ve GUP Üzerine Etkileri.....	52
Soğutma İşlemi ve NO, Proinflamatuvar Sitokinlere Etkileri.....	63
Soğutma İşlemi ve İmmunmodülatör Kullanımı.....	65

<b>Çoklu Değişken Analizleri.....</b>	<b>67</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>80</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>92</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>95</b>
<b>EK-1.....</b>	<b>112</b>

## **TABLO LİSTESİ**

- Tablo 1:** Multipl skleroz olgularına ait demografik özellikler (sayfa 40)
- Tablo 2:** Uhthoff fenomeni ve anti-Uhthoff özellikleri (s. 41)
- Tablo 3:** Uhthoff fenomeni tetikleyicileri ile cinsiyet arasındaki ilişki (s. 41)
- Tablo 4:** Multipl skleroz tipleri ve Uhthoff fenomeni ilişkisi (s. 42)
- Tablo 5:** Uhthoff fenomeni, ON atak sayısı ve son ON-işlem arası süre ilişkileri (s.42)
- Tablo 6:** İşlem öncesi EDSS ve fonksiyonel skorlar (s.43)
- Tablo 7:** EDSS ve fonksiyonel puanların, hastalık süresi ve atak sayısı ile ilişkisi (s.44)
- Tablo 8:** Cinsiyet ile uzak görme, yakın görme, renkli görme ve SLT puanlarında değişim ilişkisi (s.44)
- Tablo 9:** Multipl skleroz tiplerinde uzak görme, yakın görme ve renkli görme (s.45)
- Tablo 10:** Sıcaklık, oksijen saturasyonu, nabız ve kan basıncı değişiklikleri (s.46)
- Tablo 11:** EDSS ve fonksiyonel skorlar ile soğuk uygulama ilişkisi (s.47)
- Tablo 12:** Etkilenen ve etkilenmeyen gözde uzak görme, yakın görme puanları ve renkli görme hata puanı (s.48)
- Tablo 13:** Sloan Letter Test işlem puanları (s.49)
- Tablo 14:** MS tipinin uzak görme, yakın görme, renkli görme ve SLT puanlarındaki değişim üzerine etkisi (s.50)
- Tablo 15:** Yorgunluk, MSFC ve MUSIQOL ile soğuk uygulama ilişkiler (s.52)
- Tablo 16:** Etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde işlem öncesi latanslar (s.53)
- Tablo 17:** İşlem öncesi ve sonrası P100 latans değerleri (s.54)
- Tablo 18:** P100 latansı ile ON sayısı, MS atak sayısı, işlem süresi ilişkisi (s.57)
- Tablo 19:** Cinsiyet ile ortalama P100 latans ilişkisi (s.58)
- Tablo 20:** MS tipi ile ortalama P100 latans ilişkisi (s.59)
- Tablo 21:** İşlem sonrası 1.saat P100 latansı ile EDSS, fonksiyonel skor, uzak görme, yakın görme, renkli görme puanı ve SLT değişimleri arasındaki ilişki (s.61)

- Tablo 22:** Etkilenen ve etkilenmeyen gözde işlem öncesi amplitüd değerlerinin ilişkisi (s.62)
- Tablo 23:** Etkilenen ve etkilenmeyen gözde amplitüd değerleri ve işlem ilişkisi (s.62)
- Tablo 24:** Nitrik oksid, TNF-alfa ve IFN-gama soğuk uygulama öncesi ve sonrası değerleri (s.63)
- Tablo 25:** Nitrik oksid ile EDSS ve fonksiyonel skorların işlem öncesi ilişkisi (s.64)
- Tablo 26:** Nitrik oksid ile EDSS ve fonksiyonel skorların işlem sonrası ilişkisi (s.64)
- Tablo 27:** Cinsiyete göre NO, TNF-alfa ve IFN-gama değişimi (s.65)
- Tablo 28:** İmmunmodülatör kullanım süresinin klinik değişimlere etkisi (s.66)
- Tablo 29:** İmmunmodülatör kullanım süresi ile P100 latans ilişkisi (s.67)
- Tablo 30:** ON atak sayısı ve son ON-işlem arasında geçen süre ile SLT ilişkileri (s.68)
- Tablo 31:** Optik nörit sayısı, ON ile işlem arasında geçen süre, hastalık süresi ve atak sayısında NO TNF-alfa ve IFN-gama değişimleri (s.69)
- Tablo 32:** Nitrik oksid ile EDSS, UG, YG, RG puanları ve SLT değişimleri (s.70)
- Tablo 33:** MS tiplerinde NO, TNF-alfa, IFN-gama değişimleri (s.71)
- Tablo 34:** Multipl skleroz hastalık süresi ve son geçirilen ON atağı ile işlem arasında geçen sürede P100 latans değerleri (s.74)
- Tablo 35:** Etkilenen gözde P100 latans değerleri ile yorgunluk ölçek puanları, PASAT değeri, 9-HPT ve 8 metre yürüme sürelerinin ilişkisi (s.74)
- Tablo 36:** Etkilenen göz P100 latansları ile NO, TNF-alfa, IFN gama düzeyleri arasındaki ilişki (s.75)
- Tablo 37:** Etkilenmeyen göz P100 latansları ile NO, TNF-alfa, IFN-gama düzeyleri arasındaki ilişki (s.75)
- Tablo 38:** EDSS ve fonksiyonel skorlarda işlem ile oluşan değişimin, MS hastalık süresi ve atak sayısı ile olan ilişkisi (s.76)
- Tablo 39:** Yorgunluk, MSFC ve MUSIQOL ile işlem süresi, rektal ısı, oral ısı ve atak sayıları ilişkileri (s.78)

**Tablo 40:** Yorgunluk, MSFC ve MUSIQOL ile hastalık süresi ve son ON ile işlem süresinde geçen süre arasındaki ilişki (s.79)

## **RESİM LİSTESİ**

**Resim 1:** Medivance Arctic Sun Temperature Management System cihazı (Sayfa 38).

**Resim 2:** İşlem (Sayfa 38).

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1:** Çalışmaya alınan ve Sağ ON öykülü bir hastanın soğutma öncesi (SÖ) ve soğutma sonrası 1, 6 ve 24. saatlere ait GUP örneği (Sayfa 54).

**Şekil 2:** Aynı hastanın diğer gözüne ait soğutma öncesi (SÖ) ve soğutma sonrası 1, 6 ve 24. saatlere ait GUP örnekleri (Sayfa 55).

**Şekil 3:** Etkilenen ve etkilenmeyen gözde işlem öncesi ve sonrası P100 latans değerleri (Sayfa 56).

## **KISALTMALAR**

**APC:** ‘Antigen Presenting Cell’

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**EDSS:** ‘Expanded Disability Status Scale’

**ELISA:** ‘Enzyme Linked Immunosorbent Assay’

**EOE:** Eksperimental Otoimmün Ensefalomyelit

**GUP:** Görsel Uyarılmış Potansiyel

**HPT:** ‘Hole Pag Test’

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**iNOS:** ‘inducible Nitric Oxide Synthase’

**KİS:** Klinik İzole Sendrom

**KYS:** Kronik Yorgunluk Sendromu

**MAG:** Miyelin Associated Glikoprotein

**MHC:** ‘Major Histocompatibility Complex’

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MS:** Multipl Skleroz

**MSFC:** ‘Multiple Sclerosis International Functional Composite’

**MUSIQOL:** ‘Multipl Sclerosis Quality of Life’

**NE:** Norepinefrin

**NK:** ‘Natural Killer’

**NO:** Nitrik Oksit

**OG:** Oligodendroglia

**OKB:** Oligoklonal Bant



**ON:** Optik Nörit  
**ONTT:** ‘Optic Neuritis Treatment Trial’  
**PASAT:** ‘Paced Auditory Serial Addition Test’  
**RAPD:** Rölatif Afferent Pupil Defekti  
**RG:** Renkli Görme  
**RRMS:** Relapsing Remitting Multipl Skleroz  
**SLT:** ‘Sloan Letter Test’  
**SPMS:** Sekonder Progresif Multipl Skleroz  
**SSG:** Sıvı Soğutmalı Giysi  
**SSS:** Santral Sinir Sistemi  
**SUP:** Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyeller  
**TH1:** T helper 1 lenfosit  
**TH2:** T helper 2 lenfosit  
**TH17:** T helper 17 lenfosit  
**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör  
**Treg:** T regülatör hücre  
**UF:** Uhthoff Fenomeni  
**UG:** Uzak Görme  
**YG:** Yakın Görme

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım; Prof.Dr.Fethi İdiman, Prof.Dr.Egemen İdiman, Prof.Dr.Ahmet Ali Genç, Prof.Dr.Kürşad Kutluk, Prof.Dr.Barış Baklan, Prof.Dr.Raif Çakmur, Prof.Dr.Görsev Gülmen Yener, Prof.Dr.Vesile Öztürk, Prof.Dr.Güliden Akdal, Doç.Dr.Serkan Özakbaş, Doç.Dr.Beril Çolakoğlu, Doç.Dr.İhsan Şengün ve Doç.Dr.İbrahim Öztura'ya hekimlik kimliğime katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince Nöroloji ve Nöroimmunoloji alanlarında çalışmalarımı destekleyen, sadece bilim ve araştırmanın zorluklarıyla değil, hayatın olağan akışında, olağan olmayan zorluklarla da mücadele etmemde beni cesaretlendiren, tez çalışmamın her aşamasında özenle ve gülyüzlü katkılarını aldığım saygıdeğer tez hocam Prof.Dr.Egemen İdiman'a ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Çalışma disipliniyi iyi hekimlikle sentezlemiş, yalnızca Nöroloji ve Nörooftalmoloji alanlarındaki deneyiminden değil entelektüel birikiminden de büyük bir heyecanla yararlandığım, tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan sayın hocam Prof.Dr.Fethi İdiman'a minnet borçluyum.

Tez çalışmamda olduğu gibi asistanlığımın en zor zamanlarında yanımda olan, tezimin her aşamasına büyük katkıları olan, varlığından ve gülüşünden güç aldığım sevgili eşim Esra Coşkuner Poyraz'a emeği, sevgisi ve sonsuz desteği için teşekkür ederim.

Nöroloji ve Nöroimmunoloji alanlarındaki bilgi ve deneyimlerini durmaksızın ve büyük bir sabırla aktaran, asistan eğitimine büyük katkıları olan Doç.Dr. Serkan Özakbaş'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığın sıkıntılarını paylaşarak azalttığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Uzm.Dr.Erdem Yaka'ya ve Nöroloji Anabilim Dalı'nın emektar çalışanlarına teşekkür ederim.

Belirli bir zaman diliminde birlikte olduğumuz, çalışmaktan büyük keyif aldığım Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, asistanlarına ve klinik çalışanlarına, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmama katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Ali Günerli, Doç.Dr.Leyla İyilikçi ile anestezi teknisyenlerine ve Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr.Sezer Uysal'a teşekkür ederim.

Tez çalışmasının bir bölümü Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroimmunoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Değerli çalışanlarına, keyifli bir çalışma ortamı yarattıkları için teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beni destekleyen aileme, var olmalarının verdiği güven için teşekkür ederim.

İstatistiksel analizleri gerçekleştiren, Türkiye'deki İlk Büyük Sözleşmeli Araştırma Organizasyon Eğitim Danışmanlık Limited Şirketinin (OMEGA-CRO) Bioistatistik sorumlusu, Sn.Dr.Zübeyde Arat'a yardımları için teşekkür ederim.

Bu çalışma Ege Nöroimmunoloji Derneği tarafından desteklenmiştir. Katkılarından ötürü Yönetim Kurulu'na teşekkür ederim.

Dr. Turan Poyraz

12.08.2010

İzmir

## ÖZET

### **Optik Nörit Geçirmiş Multipl Skleroz Olgularında Hipotermi İle Yaratılan Anti-Uhthoff Etki: Klinik, Elektrofizyolojik ve Biyokimyasal İnceleme**

Dr.Turan POYRAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD

[turan.poyraz@deu.edu.tr](mailto:turan.poyraz@deu.edu.tr)

**Amaç ve Hipotez:** Multipl sklerozda sıcaklık artışıyla ortaya çıkan semptomlar (Uhthoff fenomeni-UF) demiyelinize ve transekte aksonlardaki iletim bloğuna bağlıdır. Vücut ısısının düşürülmesinin tedavi edici etkileri ise az sayıda çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada, optik nörit geçirmiş multipl skleroz (MS) hastalarında vücudu soğutmanın klinik bulgular üzerine (Nörooftalmolojik bakı, Sloan Letter Test-SLT, Expanded Disability Status Scale-EDSS, Yorgunluk ölçekleri, Multiple Sclerosis Functional Composite-MSFC ve Multiple Sclerosis International Quality of Life-MUSIQOL) etkileri yanında, elektrofizyolojik (Görsel uyarılmış potansiyeller-GUP) ve serbest radikaller ve proinflamatuvar sitokinler (Nitrik oksid ve TNF-alfa, IFN-gama) üzerine olan etkileri araştırıldı.

**Yöntem:** Çalışmaya daha önce en az bir kez optik nevrit geçirmiş, McDonald 2005 ve Poser 1983 kriterlerine göre kesin MS tanısı konulmuş, UF ve/ya da anti-Uhthoff etki tanımlayan 20 hasta alındı. Tüm olguların soğutma işleminden önce klinik (Nörooftalmolojik bakı, SLT, EDSS, Yorgunluk etki ve şiddet ölçekleri, MSFC ve MUSIQOL), nörofizyolojik (GUP) ve biyokimyasal (Nitrik oksid, TNF-alfa, IFN-gama) parametreleri incelendi. Soğutma, 'Medivance Arctic Sun Temperature Management System' cihazı ile sağlandı. Ortalama 1°C vücut ısısı düşürüldükten sonra işlem öncesi uygulanan tüm test ve değerlendirmeler tekrar edildi. Lökosit nitrik oksid (NO) düzeyi, 'Assay Designs' NO değerlendirme kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Serum IFN-gama ve TNF-alfa düzeyleri Invitrogen insan IFN-gama ve TNF-alfa antijen kiti kullanılarak 'sandwich' ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Ortalama vücut ısısı  $0.89 \pm 0.13^{\circ}\text{C}$  düşürüldü. Soğutma işlemi sonrası P100 latansı 1, 6 ve 24. saatler anlamlı olarak kısaldı ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.011$ ). Soğutma işlemi uygulama sonrası EDSS skorlarında anlamlı bir azalma saptandı ( $p < 0.001$ ). Etkilenen ve etkilenmeyen gözde görme keskinliği ve renkli görmede değişik düzeyde anlamlı düzelmeler saptandı. SLT'de tüm kontrast düzeylerinde düzelmeler saptandı (%100  $p < 0.001$ , %2.5  $p = 0.001$ , %1.25  $p < 0.001$ ). Yorgunluk etki ( $p < 0.001$ ) ve yorgunluk şiddet ( $p < 0.001$ ) ölçeklerinde düzelmeler saptandı. 'Paced Auditory Serial Addition Test' (PASAT) puanlarında soğuk uygulama sonrası artış saptandı ( $p < 0.001$ ). 9 Hole Pag Test (HPT) ( $p < 0.001$ ) ve 8m yürüme ( $P = 0.018$ ) test sürelerinde kısalma gözlemlendi. MUSIQOL puanlarında soğuk uygulama sonrası anlamlı bir düzelmeler elde edildi ( $p < 0.001$ ). Lökosit NO düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı ( $p = 0.002$ ) ancak proinflamatuar sitokinlerdeki değişim anlamlı değildi.

**Sonuç:** Bu bulgular, soğuk uygulamanın MS'te görsel sistem başta olmak üzere, özürllük skorları ve yaşam kalitesi üzerine düzeltici etkilerini klinik, elektrofizyolojik ve biyokimyasal olarak gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, Uhthoff fenomeni, Anti-Uhthoff etki, Soğutma, Hipotermi, Görsel uyarılmış potansiyeller, Nitrik oksid, Sitokin

## **ABSTRACT**

### **Anti-Uhthoff Effect of Hypothermia on Multiple Sclerosis Patients Previously Affected by Optic Neuritis: Clinical, Electrophysiological and Biochemical Results**

Poyraz T, MD

Dokuz Eylul University, Department of Neurology

[turan.poyraz@deu.edu.tr](mailto:turan.poyraz@deu.edu.tr)

**Objective and Hypothesis:** The symptoms with elevated body temperature (Uhthoff phenomenon-UF) in multiple sclerosis due to conduction block in demyelinated and transected axons. Therapeutic effects of lowering body temperature have been reported to some studies. This study aimed to assess the effects of body cooling on clinical parameters (neuroophthalmological examination, Sloan Letter Test-SLT, Expanded Disability Status Scale-EDSS, Fatigue scales, Multiple Sclerosis Functional Composite-MSFC and Multiple Sclerosis International Quality of Life-MUSIQOL), on electrophysiological measures (Visual evoked potentials-VEP) and on free radicals and proinflammatory cytokines (Nitrite/Nitrate and TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) in patients with multiple sclerosis (MS) previously affected by optic neuritis.

**Methods:** Twenty patients describes UF or anti-Uhthoff effect with diagnosis of definite MS according to McDonald and Poser criteria were participated. All patients had a history of optic neuritis at least once. Before the cooling process, all patients were examined clinical, electrophysiological (VEP) and biochemical (Nitric oxide, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) parameters. Body cooling was provided by using 'Medivance Arctic Sun Temperature Management System'. After the body temperature was decreased approximately 1°C, all tests and evaluations repeated again. Serum IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  levels measured by using Invitrogen

human IFN-gamma, TNF-alfa antigen kits and 'sandwich' ELISA methods. Leukocyte nitric oxide (NO) level measured spectrophotometrically by using 'Assay Designs' NO evaluation kits.

**Results:** Mean body temperature was decreased  $0.89\pm 0.13^{\circ}\text{C}$ . After the cooling process, P100 latency shortened significantly at 1<sup>st</sup>, 6<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). A significant improvement in EDSS was detected after the cooling process ( $<0.001$ ). Significant improvement in visual acuity and colour vision of the affected and unaffected eyes were detected. Improvements in contrast level 100%, 2.5% and 1.25 of SLT were detected ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$  and  $p<0.001$ , respectively). Fatigue severity and fatigue impact scale scores were also improved ( $p<0.001$ ). After the cooling process, increase in PASAT points was detected. Duration of 9 Hole Pag Test (HPT) and Timed 25 Foot Walk (T25FW) were shortened. A significant improvement in MUSIQOL points were observed after the cooling process ( $p<0.001$ ). Both leukocyte NO levels and proinflammatory cytokine levels were decreased. It was significant for NO levels ( $p=0.002$ ).

**Conclusion:** Our results demonstrated that cooling process had beneficial effects on disability scores, quality of life and mainly visual system on the bases of clinical, electrophysiological and biochemical parameters in patients with MS.

**Key words:** Multiple sclerosis, Uhthoff phenomennon, Anti-Uhthoff effect, Cooling, Hypothermia, Visual evoked potentials, Nitric oxide, Cytokines.

## GİRİŞ VE AMAC

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelme ile seyreden, santral sinir sistemi beyaz ve gri cevherini etkileyen, olasılıkla otoimmün, demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalıktır. Optik nörit (ON), beyin sapı ve serebellar tutuluş, arka kordon etkilenmesi, spinal tutulum yanında günümüzde giderek önem kazanan yorgunluk ve bilişsel kayıplar nedeniyle, MS travmalar ardından genç insanlarda en önemli nörolojik özürllük nedenidir (1,2). MS'de semptomlar demiyeline ve transekte aksonların yol açtığı bozulmuş ileti sonucu ortaya çıkmaktadır (2). Enfeksiyonlara bağlı ateş, ortam ısısının yükselmesi ya da büyük kas gruplarının çalıştırıldığı egzersizler sonucu MS hastalarında semptom ve belirtilerin arttığı uzun zamandır bilinmektedir (3,4). Bu tablo Uhthoff Fenomeni (UF) olarak adlandırılmakta ve çoğu kez hasta, sorulmaksızın bu olumsuz değişimlerden söz etmektedir. MS'li hastaların % 80'i ısının arttığı ortamlarda ya da sıcak havuz ve banyodan sonra yakınmalarının arttığını, soğuğun ise geçici de olsa iyileşmeye yol açtığını ifade etmektedir (5-7). UF olarak bilinen bu tablo 1890'da Wilhelm Uhthoff tarafından tanımlanmıştır (8). Deneysel çalışmalarda, vücut ısısı fizyolojik sınırlarda adım adım artırıldığında, parsiyel demiyelinize sinirler yoluyla oluşan ileti bloğunun arttığı görülmektedir (9-11). Tersine vücut ısısının düşürülmesi in vitro iletimi artırır (12) ve görsel uyarılmış potansiyeller (GUP)'de düzelmelere yol açar ve MS'li hastada yakınmaları azaltır (5,13-17). UF'nin yarattığı nörofizyolojik değişiklikler GUP kullanılarak gösterilmiştir (18-21). MS'li hastalar, 45 dakikalık bir soğutma seansından sonra en az 3 saat kadar klinik düzelmenin devam ettiğini ve günde 2- 3 kez soğutucu giysiler giyilmesinden sonra olumlu etkinin sürdüğünü ifade etmektedir (7). Bu etkilerin, demiyelinize aksonlara komşu yapılardaki ısı değişiklikleri ile doğrudan oluştuğu düşünülmekle birlikte, tek açıklamanın bu olmadığı ve aksonal iletiyi etkileyen metabolik değişikliklerin ortaya çıktığı öne sürülmektedir (22). Soğutma ile lökosit nitric



oksid (NO) düzeyinde değişiklikler olması olasıdır ve sitokinler gibi diğer inflamatuvar aracı moleküller de bu işlemde etkileniyor olabilir (23). İnflamasyonun, NO salınımı yoluyla direkt olarak semptomlara neden olduğu ve salınımının engellenmesinin MS gibi büyük özürölülöklere yol ačan bir hastalıkta yeni tedavi olanakları sağlayabileceği öne sürölmektedir (24). Bu gözlem ve verilere karşın, MS'li hastalarda soğutmanın tedavi edici etkisi, daha önceki çalışmaların tasarımlarındaki hatalar ya da örneklemelerdeki azlık nedeniyle yeterince kanıtlanamamıştır (7). Önceki çalışmalar tek, basit soğutmanın akut etkilerine odaklanmıştır ve soğutmanın uzun süreli tedavi edici etkisi araştırılmamıştır. "NASA/MS Cooling Study Group,2003", "Cooling Therapy"nin MS'li hastalarda subjektif düzelmeler yanında motor ve vizuel fonksiyonlarda objektif olarak ölçülebilir ancak orta derecede iyileşmelere yol açtığını bildirmiştir (25). Soęutma ile yorgunluk azalmakta, vizuel keskinlikte azalma ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri MS Dernekleri, bu sonuçlara dayanarak, MS'li hastalara ortam ısısının yükseldiği koşullarda soğutucu giysiler (Kaşkol, şapka, yelek ve pantolonlar) kullanmalarını önermektedirler.

### ***Çalışmanın Amacı***

Bu çalışmadaki amaçlar;

1. Uhthoff fenomeni ve/ya da anti-Uhthoff etki tanımlayan ya da tanımlamayan, ON geçirmiş MS'li hastalarda sağlam ve hasta gözde hipotermimin klinik (Expanded Disability Status Scale-EDSS, Nörooftalmolojik değerlendirme, Sloan Letter Test-SLT, Multiple Sclerosis Functional Composite-MSFC ve Multiple Sclerosis International Quality of Life-MUSIQOL, Yorgunluk anketleri) ve nörofizyolojik (Görsel Uyarılmış Potansiyeller-GUP) etkilerini araştırmak,

2. Serbest oksijen radikalleri (Nitrit/Nitrat) ve proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa ve IFN-gama) üzerinde soğutma ile oluşan değişiklikleri değerlendirmek,
3. Serbest oksijen radikalleri (Nitrit/Nitrat) ve proinflamatuvar sitokinlerde hipotermi ile oluşması beklenen değişimlerin nörofizyolojik (GUP) yansımalarını araştırmaktır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **I-Multipl Skleroz Patogenezi (Proinflamatuvar Sitokinler ve Serbest Radikaller Temelinde):**

Multipl sklerozun, ayrıntılı klinik ve histopatolojik özellikleri ile santral sinir sisteminin venosentrik fokal bir inflamatuvar hastalığı olduğu yaklaşık 150 yıl önce Charcot tarafından tanımlanmıştır (26). Kısa zaman sonra, perivasküler lenfosit ve plazma hücrelerinin hastalık patogenezindeki rolü Dawson ve Brain tarafından belirlenmiş ve MS patogenezinin güncel açıklamalarına dair önemli ipuçları sağlanmıştır (27,28). Günümüzde MS, spesifik miyelin antijenlerine karşı TH-1 ve TH-17 lenfositler aracılığı ile oluşan primer otoimmün bir süreç olarak kabul edilmektedir (29-33).

MS patolojisinin 3 temel belirleyicisi; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyondur (2,30,31).

#### **I.1. İnflamatuvar Bir Hastalık Olarak Multipl Skleroz**

Multipl sklerozda otoimmün süreç, miyeline karşı hem doğal hem de kazanılmış immün hücre tiplerinin saldırısını içeren bir süreçtir. Doğal immünite primitif bir sistem olup, antijen spesifik değildir. Temel hücreleri makrofajlar ve dendritik hücrelerdir. Kazanılmış immünite ise antijen spesifik bir sistem olup, T ve B lenfositler temel hücreleridir. Bir antijenin spesifitesi lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen “major histocompatibility complex” (MHC) proteinleri tarafından belirlenir. Makrofajlar, yabancı antijenleri fagositoz ile yakalar ve bu antijenleri uygun T hücre tipinin tanınması için hücre yüzeylerinde sunar (‘Antigen presenting cell’ - APC). Bu durum, sitokin aracılı T hücre aktivasyonuna ve proliferasyonuna yol açar. Otoimmün demiyelinizan hastalıkta, tanınan antijenin miyelin proteinleri üzerinde bulunan bir epitop olduğu

düşünülmektedir (34). MS'de otoantijen bilinmemekle birlikte T hücrelerinin otoreaktivasyonu için bazı miyelin proteinleri (miyelin basic protein [MBP], miyelin oligodentrosit glikoprotein [MOG], miyelin associated glikoprotein [MAG], proteolipid protein [PLP],  $\alpha$ B-kristalin, transaldolaz, fosfodiesterazlar) ve non-miyelitik proteinler (heat shock proteinleri [HSP], astrosit antijenler [S100 protein]) ile bazı endotelyal antijenler ve nükleer faktörler suçlanmaktadır (23,35). Normal koşullarda, santral sinir sistemi (SSS) antijenlerine otoreaktif, sınırlı sayıda T hücre vardır. Genetik olarak MS'e yatkın bireylerde, henüz bilinmeyen mekanizmalarla 'toleransın kırılması' ile T hücreler periferde olasılıkla moleküler benzerlik (molecular mimicry) ile aktive olur. Moleküler benzerlik; otoantijenler ile ekzojen tetikleyiciler ya da self-antijenler ile mikrobiyal antijenler arasında paylaşılan epitopların tanınmasıdır. T hücreleri başlangıçta kendilerine sunulan bir antijenin epitopunu tanırken, zamanla aynı antijenin diğer epitoplarını hatta diğer antijenlerin epitoplarını tanır hale gelir; ki bu fenomen 'epitop spreading' 'epitop saçılması' olarak tanımlanır (36).

Santral sinir sistemi içinde reaktif olan T hücreleri, pro-inflamatuar T helper (TH)-1 sitokinleri açığa bırakır ve sitotoksik maddeler sekrete eden B lenfositler ve makrofajlar gibi birçok hücre tipi ile miyelin kılıfı hasarını yönetir (37). Antijen sunan hücreler, yüzeylelerinde bulunan HLA sınıf II molekülü ve uygun kostimulatörler ile üçlü kompleksi=immunolojik sinapsı (T hücre reseptörü, antijen ve HLA sınıf II molekülü) oluşturur. Böylece CD4 TH-1 hücreleri; interferon gama (IFN-gama), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökin (IL)-1, IL-2, IL-12 gibi proinflamatuar sitokinler ile kemokinler üretir. Ortama salınan bu sitokinler ve kemokinler, T hücrelerin klonal proliferasyonunu uyararak, makrofaj ve mikroglialara saldırır ve onları aktive eder. Böylece immunolojik bir yanıt başlatılmış olur. CD4 TH-2 lenfositler ise, IL-4, IL-6, IL-10, transforming growth faktör (TGF) gibi immun sistemin proinflamatuar durumunu 'down regüle' eden, B hücre proliferasyonunu uyararak ardıl antikor ürünlenmesi ile sonuçlanan antiinflamatuar sitokinleri üretir. Proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler arasındaki bu denge ile

immün reaksiyonlar düzenlenir. Ek olarak, supressör T lenfositler (CD8+) ve 'natural killer' (NK) reseptörü eksprese eden T hücreler, regülatör T hücreler (Treg), TH lenfositlerin proliferasyonunu azaltır (antiertotipik yanıt) ve aktivasyonu inhibe eder (antiidiotipik yanıt); böylece inflamasyona karşı regülasyona katkıda bulunmuş olur (38,39).

TH-1/TH-2 paradigmasına karşı son zamanlarda organ spesifik otoimmünite için yeni bir yolağın varlığı tartışılmaktadır. IL-23, IL-12 heterodimerik sitokin ailesinin bir üyesidir (40). IL-12, TH-1 hücreler için temel bir farklılaşma faktörüken, IL-23, IL-17 ürünleyen efektör TH hücrelerin farklılaşmasını sağlamaktadır (33). IL-17 ürünleyen bu efektör TH hücreleri TH-17 olarak adlandırılmıştır. IL-23 yanında, TGF-beta ve IL-6 ya da IL-21 gibi farklılaşma faktörlerinin varlığında da uygun transkripsiyon faktörleri (STAT-3 ve ROR- $\gamma$ t) ile 'naive' T hücresinden efektör TH-17 hücreleri farklılaşabilmektedir (41). Bu efektör TH-17 hücrelerinin otoimmün inflamasyonun başlangıcında tetikleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir (42). Ancak günümüzde TH-17 hücrelerin efektör fonksiyonlarının in-vivo olarak nasıl oluştuğu? ve TH-1 hücreler ile nasıl bir etkileşim içinde olduğu gibi yanıt bekleyen birçok soru bulunmaktadır.

## **I.2. Demiyelinizan Bir Hastalık Olarak Multipl Skleroz**

Demiyelinizasyon ile birlikte gelişen aksonal dejenerasyonun, MS'te ortaya çıkan irreversibl nörolojik dizabilitenin temel nedeni olduğu bilinmektedir (43). Bu yönüyle MS; inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (44). MS lezyonlarının patolojik incelemeleri hastalar arasında; inflamatuvar yanıt, demiyelinizasyon paternleri, oligodendrosit korunması, remiyelinizasyon düzeyi ve aksonal hasar derecesi açılarından belirgin farklılıklar olduğunu göstermiştir (45,30). Lucchinetti ve arkadaşları tarafından yayımlanan 32 otopsi ve 49 biyopsi sonucuna dayanan 81 hastalık bir MS serisinde hastalıkta demiyelinizasyona neden olan 4 farklı tip lezyon belirlenmiştir (45). Bu lezyon paternleri T hücre ve makrofaj aracılı (Patern I),

antikor ve kompleman aracılı demiyelinizasyon (Patern II), oligodendroglia (OG) apoptozu ve immünoglobulin ve kompleman olmaksızın seçici olarak MAG'a yönelik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon (distal "dying-back" oligodendroglipati) (Patern III) ve remiyelinizasyonun olmadığı, primer OG'nın gövdesinin dejenerasyonu (Patern IV), olarak belirlenmiştir (30,46). Hastalar arasında lezyon paternleri farklılık göstermekle birlikte, her bir hastadan alınan aktif lezyonların hep aynı paterni gösterdiği bildirilmiştir (Heterojen patogenezi varsayımı). Tüm aktif lezyonlarda esas olarak T hücreleri ve makrofajlardan oluşmuş bir inflamatuvar süreç tespit edilmiştir. Diğer yandan, MS'te akut dönemde yapılan patolojik incelemeler, MS'in spesifik miyelin antijenlerine karşı oluşan primer otoimmün bir hastalık olduğu geleneksel görüşüne meydan okumaktadır. Barnett ve Prineas (2004) tarafından yeni şekillenen lezyonda en erken değişikliğin OG apoptozu olduğu belirlenmiş ve doku zedelenmesinin ardıl sistemik immün yanıtla arttığı öne sürülmüştür. MS patolojisinin aylar-yıllar içinde değişim gösterdiği, hastalığın geç fazına eşlik eden değişikliklerin inflamatuvar yanıtın progresif olarak SSS'ye kompartmantalize olması ve zamanla sistemik etkilerden izolasyonu ile eşlik ettiği görüşü gündeme gelmiştir (Lezyon evrimi varsayımı) (47). Lezyon evrimini vurgulayan bu yeni paradigma, MS patogenezi konusundaki bilgilerin yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır.

### **I.3. Nörodejeneratif Bir Hastalık Olarak Multipl Skleroz:**

Multipl skleroz lezyonlarında aksonal hasarı ilk tanımlayan araştırmacı Charcot'dur (26). Charcot multipl sklerozu ayrı bir klinik durum olarak belirleyerek, tanı kriterleri (Charcot triadı: Diplopi, tremor, nistagmus) öneren ilk nörologdur. MS lezyonları ile ilgili olarak 1880 yılında yaptığı patolojik çalışmada lezyon merkezinde aksonal kesiyi işaret eden büyük aksonal ovoidler olduğunu belirlemiştir (48). Trap ve Ransohoff (1999)'un çalışmaları ile demiyelinizasyonla ilişkili olan otoagresif inflamatuvar faza paralel olarak,

geriye dönüşümsüz özürllükten sorumlu olan aksonal kaybın, hastalığın erken dönemlerinde bile başlayabildiği, hastalık ilerledikçe baskın patojenik mekanizma olduğu gösterilmiş, ardarda gelen çalışmalarla erken aksonal hasarın inflamatuvar fazda olduğu vurgulanmış ve erken tedavinin önemine dikkat çekilmiştir (49,50).

Bununla birlikte, aksonal hasarın makrofajlarca ya da sitotoksik T hücrelerce yürütülen primer aktif destrüktif bir işlemlenin bir sonucu mu yoksa demiyelinizasyona sekonder patolojik bir cevap mı olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir (49). Alternatif olarak, MS'te aksonal kaybın, demiyelinizasyondan bağımsız bir şekilde, primer nörodejeneratif bir nedenle de olabileceği sorgulanmaktadır (50). Tüm bu bilgiler ışığında MS'te aksonal hasarın klinik kalıcı nörolojik dizabiliteye neden olan temel morfolojik değişiklik olduğu yönündeki kanıtlar artmıştır.

## **II-Multipl Sklerozda Miyelin ve Akson Kaybı Mekanizmaları**

Multipl sklerozda miyelin ve akson kaybı birçok mekanizma ile meydana gelir. Sitokin aracılı, antikor aracılı, sitotoksik T hücre aracılı, NO ve Fas/Fas Ligand aracılı demiyelinizasyon gibi birçok mekanizma tek başına veya birlikte zedelenmeye yol açmaktadır. IFN-gama'nın oligodendrositlerde Fas ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. Fas/Fas Ligand etkileşimi oligodendrosit apoptozuna ve dolayısıyla miyelin ve akson kaybına yol açar. IL-12, IFN-gama, TNF alfa, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin relapstaki MS hastalarının BOS ve serumlarında artmış olması, bu sitokinlerin MS patogenezinde yer aldığını göstermektedir. Aktif MS lezyonlarında IgG ve C9neo birikimi, MS hastalarının BOS'unda saptanan oligoklonal bantlar (OKB), intratekal üretilen anti-MOG antikorlarının varlığı ve MS hastalarının bir kısmının plazmaferezden fayda görmesi, MS hastalarında akson ve miyelin kaybından antikor aracılı mekanizmaların da sorumlu olduğunun kanıtıdır (30,31,43). Yine aktif MS

lezyonlarında saptanan sitotoksik T lenfosit birikimi, hücrel immunitenin MS patogenezindeki önemini işaret etmektedir. Oligodendrositler için sitotoksik olan NO'nun MS hastalarının BOS ve serumlarında artmış olması, aktif MS lezyonlarındaki makrofajlarda iNOS aktivitesinin artmış olması NO'nun miyelin ve akson kaybına neden olabileceğini düşündürmektedir (51,52).

## **II.1 Multipl Sklerozda TNF-alfa Aracılı Demiyelinizasyon**

Tümör nekrozis faktör alfanın pleotropik işlevleri vardır. TNF-alfa hem eksperimental otoimmün ensefalomyelit (EOE) hem de MS'de aktif lezyonların içinde eksprese edilmektedir (53). TNF-alfa aktive mikroglia ve astrositlerce üretilir (54). TNF-alfa sistemik immunoregülatuar işlev görmekle birlikte bir proinflamatuvar sitokin olarak, doğrudan oligodendrosit harabiyetinde olduğu gibi, lokal olarak da etki gösterebilir (55). Transgenik hayvanlarda TNF- alfa aşırı ekspresyonu santral sinir sistemine spesifik promotörlerin etkisi altındadır. Lezyonlardaki patoloji, hücrel kaynağa ve TNF-alfa üretim miktarına bağlıdır. Düşük ekspresyon düzeylerinde hastalık spontan olarak başlamaz fakat EOE varsa inflamasyon ve demiyelinizasyon artar (56). Astrositlerdeki ekspresyon oldukça şiddetli inflamasyon, demiyelinizasyon ve aşırı aksonal hasar ile ilişkiliyken, olgunlaşmamış oligodendrositlerdeki yüksek düzeyler, spontan olarak primer demiyelinizasyona neden olur (57). TNF-alfa transgenik hayvanlarda, beyin enfarktı ve trombozlarla giden büyük damar vaskülitinde TNF-R2 yolağı aracılığıyla büyük oranda sinyal iletimi sağlanırken, yukarıda sözü edilen etkilerin tümü TNF-R1 yolağı aracılığıyla iletilir (58).

Transgenik hayvanlardaki bu sonuçlar; açıkça SSS'ne TNF-alfanın patojenik potansiyelini vurgular ve bu sitokinin terapötik blokajının, MS'de yararlı bir etkiye sahip olabileceğini gösterir. Birçok çalışmada, EOE'de ya farmakolojik müdahale ya da gen delesyonu aracılığıyla TNF-alfa blokajının etkisi araştırılmıştır. Yararlı bir etki sıklıkla bulunmasına rağmen sonuçlar farklılıklar göstermekte ve kesin sonuçlara varılamamaktadır (59). TNF-alfa ve TNF-R1



olmadan doku hasarındaki büyüme düzeltilir fakat bu durumun inflamasyona etkisi değişkendir. TNF-alfa, inflamatuvar beyin lezyonları içerisinde önemli bir sitotoksik sitokin olarak gözükmektedir ve etkisinin blokajı yararlı olabilir. Tam tersine aynı molekül, apoptozis yoluyla patojenik T hücrelerinin temizlenmesi dahil immun regülasyonda yararlı gözükmektedir. TNF-alfanın bu işlevinin blokajı, inflamasyonu artırabilir ve hastalığın gidişini değiştirebilir (55). Sonuç olarak; TNF-alfa, oligodendrosit progenitorlerinin yaşamını ve proliferasyonunu artırabilme potansiyeli yanında remiyelinizasyona da yardımcı olarak dual bir etki göstermektedir (60).

## **II.2. Interferon (IFN)-gama:**

Interferon gama (tip 2, immun IFN) yapısal ve fonksiyonel olarak tip 1 interferonlardan (alfa/beta interferon) farklıdır ve ayrı reseptörlere etki eder. IFN-gama, aktive T ve NK hücrelerince üretilen gerçek bir lenfokindir. Antiviral ve hücre büyümesini düzenleyici etkilerinin yanı sıra immunmodulator özellikleri de oldukça önemlidir. IFN-gama makrofaj fonksiyonunun temel aktivatörüdür. Sitotoksik ve olasılıkla supresor T hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar. Bir B hücre maturasyon faktörü gibi etki eder ve NK hücreleri aktive eder. IFN-gama'nın etki şekillerinden biri, çeşitli hücre tiplerindeki Sınıf I ve II MHC antijenleri ve adhezyon moleküllerinde olduğu gibi membran proteinlerinin ekspresyonunu tetiklemesidir. Bu tetiklenme, özellikle santral sinir sisteminin inflamasyonu sırasında baskındır (61). IFN-gama diğer sitokinlerle ya sinerjistik (örneğin TNF) ya da antagonistik (örneğin IL-4) tarzda etkileşir. MS'deki nörolojik defisitlerle ve geçici kötüleşmeler ile ilişkisine bakıldığında; özellikle klinik kötüleşmenin ilk 2-4 saati arasında TNF-alfa'nın, IL-6 ile birlikte pik yaptığı gösterilmiştir (62). IFN-gama'nın miyelin ve miyelinasyon sürecine zararlı bir etkiye sahip olduğu ve IFN-gama ile MS hastalarının tedavi çabasının hastalığı kötüleştirdiği bilinmektedir (63). Daha önce birçok çalışmada IFN-gama ya da TNF-alfa ile

apoptotik oligodendrosit ölümü bildirilmiştir (64). SSS’de IFN-gama eksprese eden transgenik farelerin miyelin yapılarında bozulma gözlenmiştir (65). IFN-gama çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınması için immun infiltratlar ve glial hücreleri tetikler. IFN-gama oligodendrosit progenitörlerinin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe eder. Bunun yanında IFN-gama’nın oligodendroglial hücrelerde uyarılabilir nitrik oksid sentaz (iNOS) ekspresyonunu uyardığı fakat progenitörlerin proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (66). Yine bu proinflamatuvar sitokinlerin bir ya da daha fazlasının hasarlı aksonlarda iletim bloğu yapabileceği, fakat deneysel olarak demiyelinize aksonlarda iletimin değerlendirildiği çalışmalarda hiçbir sitokinin akut olarak iletimi bloke etmediği bildirilmiştir (24). Ancak iletim bloğu üzerine etkileri iyi bilinen NO üretiminin IFN-gama varlığında belirgin olarak arttığı ve bu etkisini inflamatuvar hücreler ve mikroglialarda iNOS oluşumunu artırarak, sinerjistik bir etki ile sağladığı gösterilmiştir (67).

### **II.3. Nitrik Oksid (NO):**

Uyarılabilir nitrik oksid sentaz enzimi özellikle MS’in akut inflamatuvar lezyonlarında bol miktarda olabilir. Enzimin bu formu sürekli olarak ve yüksek konsantrasyonlarda NO üretir (68). Bu nedenle, NO’in MS lezyonlarının içerisinde (69) hatta normal görünümlü beyaz cevher içerisinde (70) yüksek konsantrasyonda var olabildiğinin birçok kanıtı vardır. NO, bir lokal anesteziği gibi etki ederek geriye döndürülebilir aksonal iletim bloğu yapmaktadır (24,71). Demiyelinize aksonlarda bu etki daha belirgindir (24). Deneysel olarak aksonal iletim bloğu, NO’e maruz kalmanın ardından dakikalar içerisinde etkilenebilir ve bu etki saatlerce sürebilir. NO’in ortamdan uzaklaştırılmasından sonra yine dakikalar içerisinde iletimdeki etkilenme hafifler. Bloğu izleyerek aksonlar en az 10 saat daha normal şekilde iletime devam ederler (24,71). Bu geriye dönüşlü iletim bloğunun altında yatan çeşitli

olası mekanizma vardır ve bunlardan herbiri kuramsal olarak iletim bloğuna yol açar (69).

Belki de en açık NO ilişkili potansiyel mekanizma, iletimin sodyum kanallarının fonksiyonlarındaki hasara bağlı bozulmasıdır (72). Bu etkilerin bazıları endojen NO üretimiyle gözlenmiştir (73). Bu da NO (ya da nitroinositoller gibi reaktif nitrojen ürünleri) ve kanal tiyollerinin, sodyum kanalları üzerine olan kimyasal reaksiyonları ile ilişkili olabilir (73,74).

NO ve ilişkili moleküller, potasyum (75) ve kalsiyum kanallarına (76) etkileri nedeniyle de aksonları etkileyebilir. L-tipi kalsiyum kanalları normalde miyelinize aksonlarda bulunur (77), oysa N-tipi kalsiyum kanalları demiyelinize aksonlarda eksprese olurlar (78). NO, glial hücrelerin birçok biyolojik özelliğini modifiye ederek MS'de iletim bozukluklarına katkıda bulunabilir (79,80). NO gri maddede de nöronal fonksiyonu etkiliyor olabilir. Bunun yanında NO, spinal nöronlardaki spontan aktivitede hem eksitasyon hem de inhibisyona neden olabilir (81). Lezyonların lokalizasyonuna bağlı olarak sadece motor ve duysal yollardaki fonksiyonda bozulma yanında kognitif defisitlere de katkıda bulunabilir (82). Normal sinir sisteminde NO'nin düşük konsantrasyonları, sinaptik plastisiteye katkıda bulunmaktadır ve sinaptik fonksiyonun modülasyonu için kısa boşalmalarla lokal olarak ürünlenmektedir (83). İnflamasyon bölgelerinde NO'nin yüksek konsantrasyonlarının süregen varlığı durumunda bahsedilen fonksiyonlardaki hassas denge bozulmaktadır. Geçmiş yıllarda iNOS enziminin inhibisyonu ile NO üretiminin azaltılması temelinde tedavi denemeleri tartışılmıştır (84). Fakat günümüzde uygun farmakolojik ajanlar kullanarak, seçici olarak iNOS inhibisyonunun zorluğu bir yana, asıl hedefin bizzat kendisi yanlış yerde olabilir. NO sağlıklı bir bireyde, immunosupresif etkiler içeren karmaşık fonksiyonlar göstermektedir. Bu nedenle NO'nin inhibisyonu, advers olarak hastalık komponentlerinin otoimmünite yoluyla çalışmasını etkileyebilir (69).

Son 15 yılda yaklaşık 40 araştırmada, EOE'de NO'nin rolü araştırılmıştır. Bazı çalışmalar, aminoguanidinin (iNOS için parsiyel selektif inhibitör) doz bağımlı

bir biçimde hastalık ekspresyonunu inhibe ettiğini bulmuşlarken (84) diğer çalışmalar iNOS inhibiyonunun, EOE indüksiyonuna normalde dirençli olan rat türlerinde, kısmen zararlı olabildiği gösterilmiştir (85). Aminoguanidin tedavisinin etkileri kısmen uygulama zamanına bağlı olabilmektedir. Bir çalışmada erken tedavi çabasının yararlı geç tedavi çabasının zararlı olduğu bulunmuştur. Bu bulgular iNOS inhibisyonunun etkilerinin EOE'nin indüksiyon ve progresyon fazlarında farklı olabildiğini göstermektedir (86).

### **II.3.a. Nitrik Oksidin Soğuk ile İlişkisi:**

Multipl sklerozlu hastaların sağlıklı kontrollerden daha yüksek bir ortalama lökosit NO düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (87,22). MS'li hastalarda mononükleer hücreler yüksek miktarlarda; IL-1beta, TNF-alfa ve lökosit iNOS'u uyarabilen IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinler sekrete eder. Soğuk uygulama, plazma norepinefrinin yükselmesini tetikleyen sempatik sinir sisteminin aktivitesini artırır (88). Norepinefrin mononükleer hücreler yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır (89) ve böylece lökosit iNOS aktivitesi ve NO üretiminde bir azalmaya neden olur.

Sonuç olarak soğuk uygulamanın etkilerini taklit eden farmakolojik yaklaşımlara yol gösterebileceğinden, NO'in MS'de semptomatik bulgulardaki rolünün ileri çalışmalarla araştırılması gerekmektedir (22).

### **III-Multipl Skleroz'da Klinik Bulgular**

Hastalığın iki karakteristik özelliği; sıklıkla relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır.

Çoğu kez sağlıklı, genç insanlarda nörolojik semptomların başlamasından birkaç hafta veya ay öncesinde yorgunluk, enerji azlığı, şüpheli kas ve eklem ağrıları mevcuttur.

Multipl skleroz zamanda ve mekanda disseminasyon gösterir. Hastalık bir ya da çok lokalizasyonda; piramidal, serebellar, spinal, beyinsapı ve optik sinir etkilenmesine ilişkin belirti ve bulgularla ortaya çıkar ve bu sistemlerin biri ya da birkaçının etkilendiği ataklarla seyredebilir.

Optik sinir tutuluğu, MS'e özgü sistem tutuluğları arasında ilk sıralarda yer alır.

#### **IV- Optik Sinir ve Multipl Skleroz İlişkisi**

##### **IV.1. Optik Sinir Anatomisi:**

Optik sinir, vücuttaki diğer sinirlerin aksine, Olfaktör sinir gibi SSS'nin uzantısıdır ve retinal gangliyon hücrelerinden lateral genikulat cisme kadar uzanır. Optik sinir, hücre gövdesi gangliyon hücreleri olan yaklaşık 1.3 milyon akson içermektedir. Optik sinir yaklaşık 50 mm uzunluğunda olup, intraoküler, intraorbital, intrakanaliküler, intrakranial parça olmak üzere dört kısımdan oluşmaktadır (90).

##### **IV.2. Optik Nörit:**

Optik nörit (ON), inflamasyon sonucu optik sinir fonksiyonunun bozulduğu bir optik nöropatidir. Altta yatan neden sıklıkla demiyelinizan süreç olup, diğer nedenler enfeksiyonlar, entoksikasyonlar, vitamin eksikliği ve sistemik hastalıklardır (91). Genellikle 20-50 yaş arasında başlar ve kadınlarda erkeklere göre daha sıktır (K/E oranı:3/1) (92). Tek taraflı, akut ya da subakut başlayan görme kaybı ve göz hareketleri ile artan ağrı en çok karşılaşılan iki klinik semptomdur. Sık olmasa da iki taraflı optik nörit gelişebilir, ancak bunun eş zamanlı mı yoksa birbirini izleyerek mi geliştiği ayırt edilmelidir. ON, izole olabileceği gibi MS'in başlangıç bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir (93).

Genç erişkin çağda kadınları ağırlıklı olarak etkileyen ON'nin yıllık insidansı 5/100.000, prevalansı 15/100.000 olarak saptanmıştır (94). MS ile ilişkili ON vakalarının insidansı, yüksek enlemlerde bulunan ülkelerde yüksek olup, ekvatora yaklaştıkça önemli oranda düşmektedir (95). Bu demografik veriler MS'e benzerdir. ON, beyaz ırkta daha sık görülmektedir (96).

Demyelinizan ON, genç erişkinlerde izole bir atak ya da MS'in bir komponenti olarak ortaya çıkabilir. Klasik öykü tek gözde, akut ya da subakut ortaya çıkan tam ya da kısmi görme kaybıdır (97). Çocuklarda daha nadir rastlanmakla birlikte, sıklıkla öyküde öncesinde bir enfeksiyon vardır. Erişkindekinin aksine sıklıkla bilateraldir (% 60-70) ve kayıp çoğunlukla ileri düzeydedir (98,99).

İnflamatuvar ON'nin klasik triadı; görme kaybı, perioküler ağrı ve diskramatopsidir, % 70 olguda tek taraflıdır. Görme kaybı ve ağrı hastaların hemen hepsinde vardır (100). Kontrast duyarlılığında azalma ve diskramatopsi hastaların hemen hepsinde görülür. Birçok hastada yeşil-kırmızı ve/ya da sarı-mavi renk defekti ortaya çıkabilir (101). ON, olguların üçte ikisinde retrobulber olup erken dönemde göz dibi muayenesi normaldir. Geç dönemde (4-6 hafta içinde) ise aksonal kayıp nedeniyle optik diskte soluklaşma gözlenmektedir. Bu solukluk optik diskin temporalinde baskındır. Temporal optik disk solukluğu 4-6 hafta içinde gelişmekte olup, rölatif afferent pupil defekti (RAPD) de eğer tam iyileşme olursa saptanmayabilir. Optik disk başı etkilendiğinde disk ödemi görülebilmektedir. Optik diskte şişme ilk muayenede saptanmışsa, bu inflamasyonun anteriorda olduğunun işaretidir ve papillit olarak tanımlanmaktadır (% 35).

Optik nöritte diğer önemli bir bulgu, sallanan fener testinde sağlam gözden hasta göze ışığın geçirilmesiyle belirgin bir konstriksiyonun olmaması veya hafif redilatasyon olması şeklinde tanımlanan RAPD diğer bir adıyla Marcus Gunn pupillasının varlığıdır. Objektif ancak nonspesifik bir optik nöropati bulgusu olup sıklıkla ON için aksonal kaybın bir göstergesidir (102). Herhangi bir görme

bozukluğu veya muayene bulgusu olmadan da subklinik optik sinir etkilenimi olabilmektedir. Bu hastalarda GUP tetkikinde latans uzaması saptanabilmektedir.

Klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik çalışmalar, akut ON'de görme kaybının sinirin inflamasyonu ve demiyelinizasyonu sonucu meydana gelen ileti bloğu ile ilişkili olduğunu, inflamasyon ortadan kalktığında ise hem ileti bloğunun hem de görme kaybının düzeldiğini göstermektedir (103). Sinir liflerinde fonksiyon kaybına yol açan bu inflamatuvar yanıt MS'de görülen inflamatuvar yanıtla benzerdir. Her ikisinde de perivasküler kılıflama, T lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, inflamasyon alanında proinflamatuvar sitokinlerde artış görülür (104).

Görme kaybı sonrası iyileşme % 80'inde 2-3 hafta içinde kendiliğinden başlar (105), aylar içerisinde stabilize olur ve 1 yıl süresince iyileşme devam eder (106). ON atağı sonrası görme yetisi çoğunlukla tama yakın düzelir (107). Görme alanı ve kontrast duyarlılığında düzelme daha belirgin iken, görme keskinliğinde daha çok bozulma saptanmıştır. Başlangıçtaki ileri derece kayıp prognozu belirgin etkilemektedir (108).

Optik nöritin yapılan farklı çalışmalarda %28-35 hastada 5-10 yıllık süreç içinde aynı ya da diğer gözde tekrarlayabildiği gösterilmiştir. MS tanısı olan hastalarda bu daha sıklıkla görülmektedir (105). 'Optic Neuritis Treatment Trial' (ONTT) çalışma sonuçlarında, atakta oral metilprednizolon (1mg/kg) alan hastalarda (% 25) hiç tedavi almayanlara ve plaseboya (% 41) göre 5 yıllık takip içerisinde rekkürren atak izlenmemiştir. Çalışmanın devamında aynı grupta 10 yıllık izlemde tedavi alanlarda % 44, almayanlarda % 29 hastalık tekrarlamıştır (105).

### **IV.3. Optik Nörit ve Multipl Skleroz İlişkisi**

Multipl skleroz'da ön görsel yollar sıklıkla etkilenir (109), hatta oftalmolojik yakınması olmayan hastalarda bile patolojik değişiklikler olmaktadır (110). En sık görülen semptomlardan ON, diğer SSS yapılarının eşlik

etmediği klinik izole bir sendrom (KİS) olarak kalabildiği gibi, MS'in başlangıcı ya da seyri sırasında karşımıza çıkan çok önemli bir semptomatolojiyi oluşturur (111). ON, klinik kesin MS olgularının %50'sinde hastalık sürecinde, % 20'sinde ise ilk atak şeklinde görülmektedir (112).

Diğer kraniyal sinirlerden farklı olarak optik sinir SSS'nin bir uzantısıdır ve SSS yapıları gibi meninkslerle sarılıdır. Bu nedenle izole ON ile MS'in ortak patogenetik özellikleri paylaşıyor olması olasıdır. BOS'ta benzer immunolojik değişiklikler göstermektedirler. ON'li hastaların yaklaşık % 20'sinde BOS'ta IgG artışı, % 24-55'inde OKB varlığı saptanmaktadır (113,114). ON'te görülen OKB'nin tanısal değeri bulunmamaktadır ancak BOS'taki diğer inflamasyon bulguları ile birlikte MS gelişim riskinin arttığını gösteren bir prognostik belirteç olarak görülmektedir (115).

'Optic Neuritis Treatment Trial' nin yaptığı bir çalışmada ON geçiren hastaların beş yıllık takibinde % 30'unda MS geliştiği saptanmıştır (107). ONTT grubunun yaptığı bir diğer izlem çalışmasında ise ON atağı sonrası MS gelişim riski 10 yıl sonunda % 38 iken, 15 yıl sonunda % 50 bulunmuştur (109). Yine bir başka çalışmada ilk ON atağı geçiren kadınların % 75, erkeklerin % 35'inde MS geliştiği bildirilmiştir (116). Çocuklarda ON atağı sonrası MS gelişim riski daha düşük olup 40 yıl sonunda bu oran %26 olarak bildirilmiştir (99).

Multipl skleroza dönüşen ON'li hastalarda belli klinik özelliklere daha sık rastlanır. Kadın olma, tek taraflı belirtiler, retro-orbital ağrı, genç erişkin başlangıç ve başlangıçta normal bir optik disk daha yüksek demiyelinizan olay riski ile birlikte (107).

## **V- Uhthoff Fenomeni**

Multipl sklerozlu birçok hasta vücut sıcaklığındaki artışla semptomlarında kötüleşme gösterir. İlk olarak Alman nöro-oftalmolog Wilhelm Uhthoff (1890) tarafından tanımlanan bu etki, UF olarak adlandırılmıştır (117). Fenomen sonraki yıllarda birçok çalışmacı tarafından da bildirilmiştir (4,118-122).



Gerçekte Uhthoff'un orijinal tanımlaması, egzersiz süresince görmedeki kötüleşme ile sınırlıdır ve sıcaklığın rolü, Uhthoff'un hastalarından birinin sıcak bir sobanın önünde oturduğu zaman da aynı şekilde görme bozukluğu yaşadığını belirtmesine rağmen gözden kaçmıştır. Geçirilmiş ON'si olan hastalarda, egzersiz ile görme keskinliğinin kötüleşmesi Brickner tarafından doğrulanmıştır (1950). McAlpin ve Compston daha sonra (1952), MS'li hastaların üçte birinden fazlasında, egzersizle uyarılan ya da kötüleşen (görme keskinliği de dahil) semptomların olduğunu göstermişlerdir. Kesin MS'i olan hastaların herhangi bir semptomunun, %37,5'inde egzersizle, %33,5'inde emosyonel stresle ve %13,5'inde ısıyla kötüleştiğini bildirmişlerdir (118,119).

Artan sıcaklıkla görme ve başka semptomların kötüleşmesi ilk olarak, Young ve Bennet tarafından (1927), tifus aşısı uygulanan hastalarda kaydedilmiştir. Lindemulder (1930) ve Collins (1938) benzer bulguları, sıcak banyo ile tedavi olan hastalarda elde etmişler ve daha sonraki yıllarda fenomenin tanısal 'sıcak banyo testi' ile tekrar gösterilebildiği saptanmıştır (4,123). Bu prosedürün, hastaların %80'inden fazlasında klinik bozulmayla ilişkili olduğu ve %60'ında yeni bulgular ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Gerçekte UF; sıcak bir banyo (124), güneşlenme (125), saç kurutma makinesi kullanma (118), egzersiz, merdiven çıkma gibi oldukça basit (120) ve hatta vücut sıcaklığındaki normal sirkadian değişikliklerle (126,21) bile uyarılabilir. Örneğin MS'li bir pilotun pattern GUP'da değişiklikler ile birlikte, her öğleden sonra bulanık görme dönemleri yaşadığı, sabah 20/30 olan görme keskinliğinin, öğleden sonra 20/50 olduğu bildirilmiştir (19).

Sıcaklığın neden olduğu kötüleşmeler çok çabuk başlar. Hastaların oldukça hızlı gelişen güçsüzlük nedeniyle sıcak banyo ya da güneşlenme sırasında, boğulmaya ve/ya da hipertermiye bağlı öldükleri bildirilmiştir (4,124,125). Böylece klinik fonksiyonda düzelme soğuk bir banyoyu takiben ya da soğuk su içiminden sonra bile hastalarca bildirilmiştir. Buzlu su içimi sonrasında görme keskinliği ve GUP amplitüdünde düzelmelerin görüldüğü bilinmektedir (127,128). Sıcaklığın bu etkileri, kalıcı defisitler bildirilmiş olmasına rağmen, geriye dönüşlüdür (129).

Klinik gözlemler, ısı artış ve azalmasının, sırasıyla iletimde geçici blok ve düzelmeye neden olabildiğini göstermektedir. Bu etkiler kolaylıkla, deneysel olarak hem santral (130) hem de periferik (131,132) demiyelinize aksonlarda yeniden gösterilebilir. Hastalarda iletim yetersizliğinin kanıtı Perrson ve Sachs (1981) tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacılar egzersiz ile uyarılan görme keskinliğinde bozulmanın GUP latansında bir değişiklik olmaksızın GUP amplitüdünde bir azalmayla birlikte olduğunu ve iletim bloğunun geliştiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte görme keskinliğinde düzelmeyen, uyarılmış potansiyel amplitüdündeki düzelmeye eşlik ettiğini saptamışlardır (133).

Yapılan deneysel çalışmalar ile sıcaklığa bağlı kötüleşmelerin, demiyelinize bölgeden hemen önceki nodda - yani ateşlenme eşiğindeki depolarize demiyelinize aksilemanın o andaki çalışmasından sorumlu nod - aksiyon potansiyelinin kısalmış süresine bağlı olduğu saptanmıştır (134). Sodyum inaktivasyonu için olan sıcaklık katsayısı, sodyum aktivasyonu için olandan daha büyüktür. Bu nedenle aksiyon potansiyelinin süresi değişmektedir (135). Isı aracılı iletim blokunun, aksiyon potansiyelinin süresi üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı düşünülmekle birlikte yapılan bir çalışmada; soğutucu bir giysinin giyilmesi sonucunda santral sıcaklığın düşmediği fakat soğutma işleminden 3 saat sonra alınan kan örneklerinde ortalama lökosit NO üretiminin %41 azaldığı saptanmıştır (22).

## **VI- Optik Nörit ve Multipl Skleroz'da Görsel Uyarılmış Potansiyeller**

Yaklaşık 150 yıldır bilinmesine ve gelişen teknolojiye karşın MS tanısı günümüzde bile klinik özelliklere dayanır. Günlük pratikte en yararlı görülen yardımcı tanı yöntemleri; manyetik rezonans görüntüleme, uyarılmış potansiyeller ve BOS'un immunolojik değerlendirmesidir. Elektrofizyolojik yöntemler, MS hastalığında prognoz tayini ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde önemlidir, tanıya katkısı sınırlıdır. Mc Donald kriterleri karşılanamadığı durumlarda tanıyı kolaylaştırıcı bir parametre olarak kabul

edilebilir (136). GUP uygun uyarana vizüel korteksin cevabıdır. Serebral GUP, 100 ya da daha fazla birbirini izleyen uyarana cevabın oksipital skalp elektrotlar ile kayıt edilerek, averajlanması ile elde edilir. GUP'un ilk klinik uygulamalarında stroboskopik flaş uyarana kullanılmıştır, ancak flaş ile uyarılmış GUP'un kullanımı sınırlıdır. Bunun nedeni normal kişilerin cevaplarındaki büyük değişkenlik ve klinik lezyonlara nispeten duyarlı olmamasıdır (137).

Pattern-reversal uyarı kullanılarak daha duyarlı ve güvenilir cevaplar elde edilebilir (138, 139). Kişi, bir optik projeksiyon ekranında ya da videoda gösterilen, yüksek kontrastlı siyah-beyaz karelerden oluşmuş bir dama tahtası görüntüsüne odaklanır. Uyarı siyah karelerin beyaza, beyaz karelerin siyaha dönüşümünden oluşur (patern-reversal). Monoküler tam alan uyarımı yapıldığından, test özellikle kiazmanın önünde kalan optik sinir lezyonlarına duyarlıdır. Ancak uyarıyı görme alanının seçilmiş kısımlarını uyaracak şekilde değiştirilerek, kiazmanın arkasında kalan anormallikleri de saptamak mümkündür. GUP'un değerlendirilmesindeki esas, her iki gözün ayrı olarak uyarılması ile elde edilen P100 bileşeninin (normal kişilerde ortalama 100ms'lik bir latansa sahip olan ana pozitif dalga) latansının ölçülmesidir. Her bir göz için P100 latansı ayrı ayrı ölçülür ve iki göz arasındaki P100 latans farkı tanımlanır. Kesin MS'li hastalarda %83-97 arasında, olası MS'li hastalarda %20-100 arasında değişen anormal cevaplar saptanmıştır (140,141,142). GUP, relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) olgularında % 70 oranında anormal iken, MRG'de en az iki lezyonun olduğu KİS olgularında anormal GUP % 30 bulunmuştur (143). Vizüel belirti ve bulgular tanımlamayan birçok hastada hem flaş hem de pattern GUP anormallikleri gözlenmektedir (141). Akut atağı takiben GUP kısmen düzelmeye gösterir ama P100 latansları hemen her zaman uzamış olarak kalır (144). Uygun koşullarda yapılan GUP kayıtlarında elde edilen potansiyellerden en sabit ve değerlendirilebilir olanı P100 dalgasıdır. Yanıt alınmaması, P100 dalgasının biçimi, latans ve amplitüd değerleri değerlendirme ölçütleridir. Ayrıca, N75-N145 interpike latans, bir başka deyişle P100 dalga süresi de değerlendirme ölçütlerinden biri olabilir. MS'li hastalarda yapılan

değerlendirmelerde bu ölçütler yanında, her bir göz uyarılmasından elde edilen yanıtların karşılaştırılması da büyük önem taşır. Sağ ve sol göz uyarımı ile elde edilen yanıtların herbiri tek başına yapılan değerlendirmelerde normal sınırlar içinde bulunabilir. Ancak ikisinin değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark laboratuvarlarda önceden belirlenmiş farkların üzerine çıkarsa bu anormalliğin göstergesidir.

Multipl sklerozlu hastalarda görme yollarının en sıklıkla etkilenen parçası prekiyazmatik yani öngörsel yollardır. Bir başka deyişle optik sinirlerdir ve özellikle maküler liflerdir (145). Bu nedenle elektrofizyolojik anormallik pattern-reversal uyarımla elde edilen görsel uyarılmış yanıtlarda çok daha iyi belirlenir. Yapılan çalışmalar da göstermiştir ki pattern-reversal uyarımlarla elde edilen yanıtlar, anormalliği göstermede flaş ışık uyarımından daha duyarlıdır (138,139). Ayrıca, dama tahtası örneğinde kare değişimi uyarımında da daha küçük kare uyarımları büyük karelere göre daha yüksek oranda anormallik göstermektedirler (146). Anormallikler, daha öncede belirtildiği gibi yanıt alamama biçiminde olabilir, P100 dalga latansında uzama ve/ ya da amplitüd düşmesi olarak karşımıza çıkabilir. Bir başka biçimde anormallik, iki göz arasında değerler farkı olarak görülebilir. Potansiyeldeki biçimsel fark, temel olarak “bifid” form “çatallı” “hörgüçlü” biçim olarak karşımıza çıkar.Yalnız P100 latansı normal ise tek başına biçim değişikliği anormal kabul edilmeden önce topoğrafik bir çalışma ya da en azından alt yarım alan stimülasyonu ile GUP kaydını yeniden yapmak gerekir. Çünkü ender de olsa bazen normal kişilerde çatallı biçimde P100 dalgası elde edilebilmektedir (146,147). MS ya da izole ON’li hastalarda optik sinirde etkilenmeyi gösteren en sık ve en önemli anormallik P100 dalgasındaki latans uzamasıdır. Çünkü demiyelinizasyonun en önemli elektrofizyolojik yansıması, iletim gecikmesine bağlı latans uzamasıdır. Latans uzaması, klinik olarak optik sinir etkilenmesi bilinen ya da bilinmeyen bir çok hastada görülebilir. Latans uzaması tek taraflı ya da bilateral olabilir. Bilateral anormallikli gözlerden birinde klinik ON öyküsü bilindiği, belirtildiği halde diğerinde hiç farkedilmemiş olabilir. İşte GUP’un en önemli, en yararlı

olduğu durum da bu subklinik etkilenmeleri ortaya koymasıdır. Hiçbir görsel yakınması olmayan MS'li hastalarda tek ya da iki taraflı latans uzaması ya da anormal interoküler P100 latansı farkı, optik sinir etkilenmesinin en önemli elektrofizyolojik yansımasıdır.

Optik nörit öyküsü olmayan MS'li hastalarda yalnızca latans uzaması %40 oranında bildirilmiştir. Ayrıca diğer anormallik ölçütleri; yanıt alamama, amplitüd düşmesi ve biçim bozulması ele alındığında doğal olarak elektrofizyolojik anormallik oranı çok daha fazla artmaktadır.

Diğer yandan MS'li hastalarda tanıya giderken temel olarak kliniği göz önünde bulundurmakla birlikte ayırıcı tanı ve ön klinik tanıyı doğrulama ve destekleme amacı ile uyarılmış potansiyeller yanında kraniyal ve spinal MRG ve BOS'un immunolojik incelemeleri önem taşır. MRG en pratik ve en sık başvuru olan çok yararlı bir yardımcı tanı yöntemidir. Görsel sistem tutuluşunu belirlemede, bir başka anlamda tanıya yardımcı olmada MRG ya da GUP'un birbirine üstünlüğünün değerlendirildiği, Acar ve ark (2004) tarafından yapılan bir çalışmada GUP'lar spesifite açısından görece biraz düşük olsa da, görsel sistemdeki anormalliği göstermede MRG'den üstündür (148). GUP'lar MS tanısında kesinlikle ihmal edilmemesi gereken bir tanı yöntemidir. Özellikle klinik görsel etkilenmesi bilinmeyen olguların büyük bir çoğunluğunda anormalliği ortaya koyar.

## **VI.1. Vücut Isısının Yükseltilmesinin GUP Üzerine Etkileri**

Halliday ve McDonald'ın 1977 de yaptıkları bir çalışmada iletimi bloke eden akson sayısının, GUP'ta uzamış latans ve amplitüdeki düşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (149). McAlpine 1972'de vücut ısısının sıcak bir odada beklemek ya da sıcak içecekler ile artırılmasından sonra GUP kayıtlamalarında değişiklikler saptamıştır (150). Bu etki en belirgin olarak Matthews ve ark.larınca 1979'da özellikle amplitüdeki değişikliği vurgulayan bir çalışmada gösterilmiştir (151).

### **VIII- Kontrast Sensitivitesi ve Sloan Letter Test (SLT)**

Patern stimülasyon süresince GUP latanslarının değışimi, MS'li hastalarda en karakteristik elektrofizyolojik bulgulardan biri sayılır. Bu değışiklikler ON'li hastalarda neredeyse her zaman bulunmaktadır (138). Görsel sisteme ilişkin bozukluğun belirti ve bulguları olmayan hastalarda bile %35-93 arasında GUP anormalliği saptanmaktadır (152). Kontrast sensitivite, görme keskinliği normal olan ve GUP'ta anormallik göstermeyen hastalarda dahi bozulmuş olarak saptanabilmektedir (153).

Klinik olarak görsel sisteme ilişkin bozukluğu bulunmayan kesin MS'li hastalarda; GUP'ta %68-100 (154,155), kontrast sensitivitede %62-100 (156,157,158) anormallikler bulunmuştur. Ek olarak çeşitli çalışmalarda 2 ya da daha fazla test aynı hasta grubunda uygulanmış; GUP %81.8 ve kontrast sensitivite %72.7 anormal olarak bulunmuştur (159). Bir diğer çalışmada GUP %38 anormal bulunmuşken aynı hasta grubunda kontrast sensitivite %78 anormal bulunmuştur (153).

Görme keskinliğini en iyi değerlendiren parametrelerden biri olan kontrast sensitivite için Sloan Letter Test (SLT), MS'de ilk kez Balcer ve ark.ları tarafından kullanılmış (157) ve MSFC'de bir görsel sonlanım ölçütü olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (160). SLT'de görme keskinliği üç ya da dört düzeyde (100%, 2.5%, 1.25% ya da 100%, 5%, 1.25%, 0.625%) incelenmektedir.

### **VII- Vücut Soğutmanın Multipl Skleroz Üzerine Etkileri**

Vücut ısısının yükselmesiyle MS bulgu ve belirtilerinin artışı uzun süreden beri bilinmektedir. Deneysel sinir çalışmaları, vücut ısısındaki artışların fizyolojik sınırlar içinde dahi olsa kısmen demiyelinize sinirlerde iletim bloğu yaptığını gösterir. Tersine düşen vücut ısısı, in vitro iletimi, uyarılmış potansiyelleri ve MS'li hastalardaki belirtileri düzeltir. Bu etkilerin, demiyelinize aksonlara yakın ısı değışiklikleriyle direk ilişkili olduğu

sanılmakla birlikte soğukla tetiklenen NO ya da diğer inflamatuvar mediyatörlerde değişikliklerle de ilişkili olması olasıdır (22).

Yürüme ve günlük yaşam aktiviteleri gibi fiziksel fonksiyonların sürdürülmesi, MS'li kişilerdeki iyilik hali için temel gereksinimlerden biridir. Fakat özellikle motor yetenekler zayıf olduğunda, böyle aktiviteler süresince üretilen ısının miktarı önemli olabilir. MS'li kişiler ataksi, spastisite ve güçsüzlük varlığında ya da ambulasyon için yardımcı araçlar kullandıklarından dolayı, sağlıklı örneklerden daha az motor yeteneklere sahiptir. Bu nedenle belli bir enerji harcaması için daha çok ısı üretilir (161). Teorik olarak, belirgin yoğun egzersiz, ısı dağılım mekanizmaları yetersiz olduğunda hızlı bir sürede sıcaklığı artırabilir. Bu nedenle ısı duyarlı MS'li hastalar vücut ısısındaki artışlardan kaçınmak için günlük aktivitelerini kısıtlayabilirler (162).

Soğutma tekniği olarak suya batırma, havadan yaklaşık olarak 25-40 kat daha fazla ısı iletme yeteneği olduğu için, ekstremiteleri soğutmada etkili bir yöntemdir. Çeşitli ön soğutma çalışmalarında vücut ısısını düşürmek için özel odalardan yararlanılmıştır (163,164,165). Bu tip çevresel soğutma teknikleri, periferel dokuların derin soğutulmasıyla elde edilen etkiden daha az etkinliğe sahip olabilir. Bu prosedürler araştırma uygulamaları için yararlı olabilir ancak pahalı bir tedavi yöntemidir ve pratik değildir. Lee ve Haymes tarafından yapılan bir çalışmada suya dalma/batırmanın değişik düzeylerine yanıtta özefageal ısıda değişiklikler incelenmiştir. Sonuçlar, alt ekstremiteleri soğutmanın özefageal ısyı düşürmede vücudu tamamen suya batırma kadar etkili olduğunu göstermiştir (163). Özellikle termosensitiv hastalarda alt ekstremiteleri 30 dakika süre ile 16-17°C lik soğuk suya batırarak vücut ısısının rektal olarak ölçüldüğü bir çalışmada yorgunluk, yürüme ve fizyolojik değişiklikler değerlendirilmiş ve ön soğutmanın egzersizle ortaya çıkabilecek çeşitli yan etkileri önlemede de etkili olabileceği saptanmıştır (161).

Özetle MS hastalarını soğutma işleminde soğuk suya batırma, soğuk banyo (166,5), buz paketleri (167), soğuk içecekler ve sıvı soğutma giysisi gibi yapay soğutma sistemleri kullanılmıştır.



## **GEREC VE YÖNTEM**

Bu çalışma Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı , Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı tarafından multidisipliner bir şekilde, kesitsel olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniği'ne kayıtlı Poser-1983 (168) ve McDonald-2005 ölçütlerine göre MS tanısı almış 20 hasta dahil edildi. Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Etik Kurulu tarafından 06.07.2009 tarih ve 13501 sayı ile onaylandı. Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygunluğu ise DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Etik Kurul yönergelerine uyularak çalışmaya alınan tüm hastalar bilgilendirildi ve onamları EK-1 de verilen formlar kullanılarak alındı.

### **Olgular**

Çalışmaya alınan hasta grubunu; ON geçirmiş olan RRMS ve SPMS olguları oluşturmaktaydı.

Çalışmaya aşağıdaki kriterlere uygun hastalar alındı:

- 1- 18-55 yaş arasında olma
- 2- Poser (1983) ve / ya da McDonald ölçütlerine (2001) göre MS tanısı alma
- 3- Klinik olarak ON tanısı almış olma ve ayrıntılı nörooftalmolojik değerlendirme ve GUP ile optik sinir tutuluşunun klinik ve elektrofizyolojik bulgularına sahip olma
- 4- EDSS < 7.0 olma
- 5- Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olma
- 6- Araştırmaya uyum gösterme

Çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardı:

- 1- 18 yaş altında ya da 55 yaş üzerinde olma
- 2- Atak döneminde olma
- 3- Son 3 ayda kortikosteroid kullanma
- 4- Hipotalamik lezyona ilişkin öykü ve klinik bulguya sahip olma
- 5- İskemik Optik Nöropatiye yol açabilecek Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Strok, Koroner Arter Hastalığı ve Vaskülit ve benzeri nedenlere sahip olma
- 6- Toksik faktörler, enfeksiyonlar, vitamin eksikliği, hormonal bozukluk gibi nedenlere bağlı ON geçirmiş olma
- 7- Araştırmaya uyum gösterememe

Çalışmaya Hazırlık Döneminde (-7. gün)

- 1- Hastaların demografik ve klinik özellikleri ayrıntılı olarak değerlendirildi (-7. gün)
- 2- Çalışmaya alınma ölçütlerine uygunluk gösteren hasta/hastalar belirlendi
- 3- Çalışmaya alınması düşünülen hastaya, çalışma ayrıntılı anlatılarak onam formu alındı (-7. gün)
- 4- Hastaların tümüne; hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler (Na, K, Ca, Cl) ve tiroid fonksiyon testleri yapıldı (-7. gün)
- 5- İşlemden bir gün önce ateş, nabız, kan basıncı ve solunum sayısı kaydedildi (-1. gün)
- 6- Nörolojik ve nörooftalmolojik bakı yapıldı ve SLT ile kontrast duyarlılık değerlendirildi (-1. gün)
- 7- Yorgunluk anketleri (yorgunluk şiddet, yorgunluk etki ölçeği), MSFC (PASAT, 9HPT, 8m yürüme testi) ve MUSIQOL uygulandı (-1. gün)
- 8- GUP incelemesi yapıldı (-1. gün)

## **İnceleme Günü:**

- 1- Önceden onam formu alınmasına karşın soğutmanın etkileri ve çalışmanın amacı hastaya yeniden anlatıldı
- 2- İnceleme başlangıcında vital fonksiyonlar (ateş, nabız, kan basıncı, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu) kaydedildi
- 3- Periferik soğutmanın yaratmış olduğu nahoş hissin giderilmesi amacıyla Anestezi Ekibinin başkanlığında 0.05mg/kg dozda titre edilerek Midazolam uygulandı ve soğutma işlemi başlatılarak hastanın vücut ısısı bazal değerler ortalama 1°C altına düşürüldü. Soğutma işlemi, yoğun bakım ünitelerinde de kullanılan Medivance Arctic Sun Temperature Management System cihazı ile non-invaziv, 'latex-free', non-irritan hidrojel pedler kullanılarak vücudu saran soğutma jelleri ile yapıldı. Vücut ısısı rektal probalar ile ölçülerek izlendi. İşlem sırasında ortam ısısı 21°C olarak tutuldu.
- 4- İşlem sırasında vital fonksiyonlar Hewlett Packard monitorizasyon ile kontrol edildi.
- 5- Hastalardan araştırma başlangıcında ve vücut ısısının 1°C düşürülmesinden sonra Lökosit NO (Nitrit ve Nitrat) tayini için kan alındı. ON geçirilmiş ve normal gözde GUP (40 göz) kaydedildi. Değerlendirmede P100 dalgasının tepe latansı ve amplitüd ölçümü kullanıldı.
- 6- Lökosit nitrit ve nitrat değerlerinin ölçümünde spektrofotometri yöntemi ve sitokinlerin değerlendirilmesinde 'sandwich' ELISA yöntemi kullanıldı.
- 7- GUP incelemesi ardından SLT, Yorgunluk anketleri ve MSFC ikinci kez uygulandı.
- 8- İncelemeden 2 hafta sonra MUSIQOL anketi tekrar edildi. Hipoterminin mental, motor işlevler ve yaşam kalitesi üzerine etkileri değerlendirildi.
- 9- Soğutma işlemi ardından yorgunluk, enerji güç açısından hastanın hissettiği değişimler not edildi.

10- İnceleme basamakları tamamlandıktan sonra hastanın vücut ısısının bazal değere döndürülmesi için soğutma işlemi sonlandırılarak, hastanın ısıtılması sağlandı.

### **Nörooftalmolojik Bakı:**

Hastaların ayrıntılı nörolojik ve nörooftalmolojik bakıları DEÜTF Nörooftalmoloji-Nörootoloji Birimi'nde yapıldı. Bakıların tümü aynı ortamda ve aynı koşullarda yürütüldü. Görme keskinliği, 1/10' lık Snellen eşeli ile değerlendirildi. Gerekli durumlarda pinholl kullanılarak refraksiyon kusurlarının düzeltilmesi sağlandı, en iyi görme keskinliği elde edilmeye çalışıldı. Uzak görme yanında hastaların yakın ve renkli görmeleri de değerlendirildi. Renkli görme Ishihara levhaları kullanılarak yapıldı. Hastaların 21 Ishihara levhasından, okuyabildikleri rakam sayısı renkli görme ölçüm sonucu olarak kaydedildi. Standart ışık koşullarında pupiller izokori ve pupil feneri ile direkt ve indirekt pupil reaksiyon defektleri (Marcus Gunn pupillası, paradoksal yanıt, rölatif afferent pupil reaksiyon defekti - RAPD) değerlendirildi. Pupiller ve reaksiyonlarının değerlendirilmesi, loş bir odada, karanlık adaptasyonu için bir dakika bekleme sonrası yapıldı. Pupil feneri ile ışık 10 cm mesafeden her bir göze 3 saniye olacak şekilde uygulandı ve olabildiğince hızla diğer göze geçirildi. Gözlenen ölçümler var ya da yok şeklinde kaydedildi. Görme alanı bakısı Nörooftalmoloji biriminde kampimetrik olarak kaydedildi. Görme alanı defektleri; normal, skotom, konsantrik daralma, altitudinal defekt ve total kayıp olarak kaydedildi. Direkt oftalmoskopi ile göz dibi her bir göz için ayrı değerlendirildi, pupil dilatasyonu yapılmadı, muayene yapılan ortam karartılarak maksimum pupil dilatasyonu sağlandı. Ayrıca, görme bozukluğunun oküler motor bozukluktan kaynaklanmadığını belirlemek üzere rutin nörooftalmolojik bakının bir parçası olarak primer pozisyon ve uç bakışlarda (horizontal ve vertikal planda) konjuge bakış hareketleri ve tek göz hareketleri, istemsiz göz hareketleri, çift görme, oküler dismetri, göz küresi ve göz kapaklarının durumu

değerlendirilerek oküler motor sistem hakkında bilgi edinildi. Nörooftalmolojik bakı işlem öncesi ve işlem bitiminde ilk 3 saat içerisinde yapıldı.

## **Klinik Değerlendirmeler:**

### **1-EDSS, MSFC, Yorgunluk Testleri ve MUSIQOL**

Soğutmanın öncesi ve sonrasındaki nörolojik değerlendirmeler için EDSS ve fonksiyonel skorlar yanında yorgunluk testleri, MSFC (PASAT, 9-HPT, 8m yürüme testi) ve MUSIQOL kullanıldı.

Yorgunluğun MS'de soğuk ile ilişkisini değerlendirilmek için yorgunluk etki ve yorgunluk şiddet testleri uygulandı. İşlemden bir gün önce yapılan bu testler işlemden sonraki ilk 3 saatte tekrar edildi.

MSFC; üst ekstremité bozukluğunun değerlendirilmesi için 9-HPT (9 'hole pag test' / delik çubuk testi), alt ekstremité bozukluğunun değerlendirilmesi için 8m yürüme testi / T25FW (timed 25 foot walk) ve kognitif bozukluğun değerlendirilmesi için PASAT ('Paced Auditory Serial Addition Test' – 3 saniye versiyonu) kullanıldı. 9-HPT'de aynı el için iki denemenin ortalama süresi alındı. 8m yürüme testi için iki denemenin ortalama süresi alındı. PASAT-3'de üçer saniye aralıklarla bir teypten duyulan tek basamaklı sayıları toplama (her defasında son duyduğu sayıyı, bir önceki sayıyla) ile elde edilen doğru sayısı hesaplandı. Her bir testten elde edilen puanlar ayrı ayrı hesaplandı.

Multipl sklerozda yaşam kalitesini değerlendirmede MUSIQOL-Turkey 5.2 kullanıldı (169). Bu testin geçerliliği ve güvenilirliği Anabilim Dalımız Multipl Skleroz birimi tarafından 14 ülke ile aynı zamanda, ülkemiz için tek merkez olarak yapılmıştır. Toplam 31 sorudan oluşan (MUSIQOL-Turkey 5.2) MS spesifik bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Tek bir kez yapılan soğuk uygulamanın MS'de yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için işlem öncesinde ve işlemden 2 hafta sonra toplam iki kez uygulandı.

## **2-Sloan Letter Test (SLT)**

Optik kontrastın üç düzeyinde -100%, 2.5%, 1.25%- görme keskinliğini kontrast duyarlık eşelinde değerlendirmeye yarayan 'Sloan Letter Test' (SLT) aynı odada, aynı fiziki şartlarda (oturma mesafesi, sandalye ve ışık) her iki gözün ortalaması (binoküler yöntem) alınarak değerlendirildi. Hastalar aydınlık bir odada (ışık düzeyi 100cd/m<sup>2</sup>) sandalyeye oturtuldu. Görme eksenlerine paralel bir şekilde 2 metre mesafeye SLT harf kartı konuldu. Hastalardan iki gözleri de açık olarak tabloyu okumaları istendi. Yüksek kontrast düzeyi ile başlayıp bir satırdaki 5 harften hiçbirini doğru olarak okuyamadıkları an, düşük kontrast sayfasına geçildi. Her sayfada toplam 60 harf olup (12'lik eşel), hastaların doğru söyleyebildiği harf sayısı üzerinden değerlendirme yapıldı. SLT işlem öncesi ve işlem bitiminde ilk 3 saat içerisinde değerlendirildi.

## **3-Görsel Uyarılmış Potansiyeller (GUP) İncelemesi:**

Olgularda görsel uyarılmış potansiyel incelemeleri (GUP), karanlık ve sessiz bir odada yapıldı. Ege Nöroimmunoloji Derneğine ait "MEB-9204T" marka EMG-EP cihazı kullanıldı. Cihazın GUP için normal değerleri 100.43±6.27 msn (max:109 – min:93msn) idi. İşlem sırasında hastalara yaklaşık 100 cm uzaklıktan 16, 32, 60 sn görsel açılı siyah-beyaz dama taşı paternlerinin değişimi ile görsel uyarı verildi. İşlemden bir gün önce, işlemden hemen sonra ve iyilik hali devam ediyorsa 6. saat, 24. saat ve 72. saatte de GUP kayıtlamaları tekrar edildi. Biyoelektriksel sinyaller hazırlanmış programa uygun olarak 25.000 keze kadar büyütüldü, sinyal filtreleri 1-100Hz'e ayarlanmıştı ve gürültü otomatik olarak dışlanıyordu. Görsel stimulus olarak kullanılan dama taşı değişim paterninin stimulus frekansı 1.9Hz idi. Kayıt için gümüş kaplı disk elektrotlar kullanıldı. İnter elektrot sinyalleri direnci 3kW'ın altında tutuldu. Kayıt elektrotları uluslararası 10-20 EEG elektrot yerleştirme sistemine göre Oz'ye yapıştırıldı. Kayıtlama için oksipital korteks üzerindeki aktif elektrot

(Oz) ile, frontal bölgedeki referans elektrot (Fpz) tarafından yapıldı. Uyarım sonrası elde edilen potansiyellerin değerlendirilmesi için 300 msn süpürme zamanı kullanıldı. Elde edilen traseden P100 dalgası belirlenerek tepe latans ve P100 amplitüdü ölçüldü Değerlendirmeye P100 latansı ve amplitüd değerleri alındı.

#### **4-TNF-alfa, IFN-gama ve Nitrik Oksid (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>) Tayini:**

Sitokin ve nitrit-nitrat tayini DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroimmunoloji Laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan soğutma işleminden bir gün önce ve soğutma işlemi bitiminden hemen sonra toplam iki kez 9'ar ml kan alındı. Biyokimya tüplerine alınan kan oda sıcaklığında dik pozisyonda 30 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri bekletilmeden çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü -80°C'den çıkarılan serum örnekleri, IFN-gama ve TNF-alfa düzeyleri için 'sandwich' ELISA, nitrit-nitrat tayini için spektrofotometri yöntemi kullanılarak ölçüldü. Serum IFN-gama düzeyi için Invitrogen İnsan IFN-gama kiti, serum TNF-alfa düzeyi için TNF-alfa antijen kiti ve lökosit NO düzeyi için 'Assay Designs' NO değerlendirme kiti ile 'cut-off filters 50 PK R&D' filtreleri kullanıldı. NO düzeyi mikromol/lt, IFN-gama ve TNF-alfa düzeyleri pg/ml olarak ölçüldü.

#### **Vücudun Soğutulması:**

Vücut ısısı, 'Medivance Arctic Sun Temperature Management System' cihazı ile non-invaziv, 'latex-free' , non-irritan hidrojel pedler aracılığıyla, kontrollü olarak yaklaşık 1 saatte ortalama 1°C düşürüldü. İşlemden 12 saat önce hastalar preanestezi / presedasyon da olduğu gibi aç bırakıldı. İşlem; anestezi uygulanması için uygun donanıma sahip; oksijen tüpü, sabit aspirator, cerrahi sedye,ambu ve vital fonksiyonları stabilize edebilecek teknik teçhizatın

bulunduğu “Nörosensoryel Nörofizyoloji Araştırma Laboratuvarında” uygulandı. Oda sıcaklığı 21°C’de işlem öncesi standardize edildi. İşlem tüm hastalara sabah 09:00-12:00 saatleri arasında uygulandı. İşlem öncesi hastalara cerrahi önlük ve kolonoskopi şortu giydirildi. Üstte torakoabdominal bölgeyi saran 2 ve altta femoral bölgeyi saran 2 olmak üzere tüm vücutta toplam 4 soğutma pedi kullanıldı. Daha sonra ‘Smith Level 1® Esophageal/Rectal Temperature Probe with 400 Series Thermistor’ marka oldukça hassas ve doğru bir ısı transduser özelliği olan rektal prob yaklaşık 6-8 cm intrarektal olarak yerleştirildi. Tüm pedler ve prob bağlantılarıyla sabitlenerek cihaza takıldı. İşlem öncesi tüm hastaların bazal ölçüm değerleri kalp atım hızı (KAH), sistolik arteriyel basınç (SAB), diastolik arteriyel basınç (DAB), ortalama arteriyel basınç (OAB), oksijen satürasyonu (SPO<sub>2</sub>), solunum sayısı, rektal ve oral vücut ısısı kaydedildi. Tüm hastalara el sırtından 20 Gauge intravenöz kanül ile damar yolu açılıp %0,9 serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Soğutma işlemi süresince hastalara yüz maskesi ile 2-4L/dakika oksijen uygulayarak oksijenizasyon sağlandı. Anestezi ekibi başkanlığında Midazolam 0.05 mg/kg titre edilerek verildi.

Olguların, sedasyon düzeyi Ramsay Sedasyon Skalası ile değerlendirildi, sedasyon skoru 3-4 olacak şekilde düzenlendi.

#### Ramsay Sedasyon Skalası

- 1- Hasta sinirli, ajite veya huzursuz
- 2- Hasta koopere oryante
- 3- Hasta sedatize fakat sözel uyarılara yanıt veriyor
- 4- Hasta uyuyor, glabellaya vurulduğunda veya yüksek sese yanıt veriyor
- 5- Hasta uyuyor, tırnak yatağına bastığında yanıt veriyor
- 6- Hasta uyuyor, tırnak yatağına bastığında yanıt vermiyor



İşlem süresince uygulanan midazolam dozları kaydedildi. Ayrıca bu süre içinde oluşan hipoventilasyon (<8 solunum/dakika), apne (30 saniye süreyle solunum olmaması), havayolu obstrüksiyonu, hipotansiyon (bazal değerlere göre OAB > %30 azalma, OAB < 60 mmHg), hipertansiyon (bazal değerlere göre OAB > %30 artma), aritmi, bradikardi (<50atım/dakika ), SpO<sub>2</sub><95 ve diğer yan etkiler kaydedildi. Hipoventilasyon, apne ve SpO<sub>2</sub><90 olduğunda infüzyonun durdurulması planlandı.

Olgular işlem bittikten sonra, taburculuk kriterleri sağlandıktan sonra, refakatçi eşliğinde eve gönderildi.

#### Eve Gidiş Kriterleri

- 1-Kişi, zaman, yer oryantasyonu
- 2-30-60 dakika süre ile stabil vital bulgular
- 3-Oral sıvıları tolere edebilme
- 4-Bulantı ve kusma olmaması

Ortalama bir saat süre ile sedasyon uygulandı. İşlem süresince vital fonksiyonlar (kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu) 'Hewlett Packard' monitorizasyon ile takip edildi. Rektal vücut ısısı 'Medivance Arctic Sun Temperature Management System' cihazı ile sürekli monitörize edildi. Oral vücut ısısı 10 dakikada bir kontrol edildi. Cihaz sistem içindeki distile suyu 6°C'ye kadar düşürebilme özelliğine sahipti. Vücutta oluşan hipotermik yanıtı göre vital fonksiyonların stabil kalmasını sağlayacak bir hızda sistem içindeki suyu soğutmayı sağlıyordu. Rektal vücut ısısı ortalama 1°C düşüldükten sonra işlem sonlandırıldı.

Soğutma işlemi uygulanan cihaz ve işlem resim 1 ve 2'de görülmektedir:

**Resim 1-‘Medivance Arctic Sun Temperature Management System’ Cihazı:**



**Resim 2- İşlem.**



### **Vücutun Isıtılması:**

Soğutma işlemi tamamlandı, GUP çekimi bittikten ve sitokin ve nitrit/nitrat değerlendirmeleri için kan alındıktan sonra standart (21°C) oda sıcaklığında Pasif Eksternal Isıtma yöntemi ile vücudun ısıtılması sağlandı.

### **İstatistik:**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekans tabloları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum) sunuldu. Gruplar arası kategorik karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistikleri verilerek Ki-Kare testi ile anlamlılık düzeylerine bakıldı. Normal dağılım koşulu sağlanmayan gruplar arasındaki bağımlılığı ölçmek için Spearman'ın rho katsayısı hesaplandı. Sürekli değişkenlerin bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarında da normal dağılım koşulu sağlanmadığından ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. İşlem öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması için eşleştirilmiş örneklem t-testi (Paired-Sample T Test) kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin <0,05 olması durumu olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

### **DEMOGRAFİK VERİLER:**

Çalışmaya 13 kadın 7 erkekten oluşan, yaş ortalamaları  $33.6 \pm 7.5$  yıl olan, hastalık süresi  $4.25 \pm 3.16$  yıl olan toplam 20 hasta alındı. Çalışmaya alındıklarında hastalar ortalama  $3.25 \pm 1.55$  atak geçirmişti. Hastaların 16'sı RRMS ve 4'ü SPMS'ti. Hastaların ortalama  $1.55 \pm 1.05$  ON atağı geçirdiği saptandı. 16 hastanın (%80) yalnızca tek taraflı, 4 hastanın (%20) ise her iki gözden ON atağı geçirdiği belirlendi (Tablo 1).

**Tablo 1-** Multipl skleroz olgularına ait demografik özellikler

Toplam Olgu (n=20)	Kadın (n)	13
	Erkek (n)	7
Yaş (Ort $\pm$ SD)		$33,6 \pm 7,54$
Hastalık süresi (yıl) (Ort $\pm$ SD)		$4,25 \pm 3,16$
Atak sayısı (Ort $\pm$ SD)		$3,25 \pm 1,55$
RRMS n (%)		16 (80,0)
SPMS n (%)		4 (20,0)
Optik nörit (ON) atak sayısı		$1,55 \pm 1,05$
Optik nörit öyküsü	Unilateral n (%)	16 (80,0)
	Bilateral n (%)	4 (20,0)

Hastaların 14 'ü (8 hasta [%40] kendisi, 6 hasta [%30] ise sorulduğunda) (%70) Uhthoff fenomeni tanımlıyordu. Hastaların tümü (%100) anti-Uhthoff etki tanımlıyordu. 4 hasta (%20) kendisi, geri kalan 16 hasta (%80) ise sorularak bu etkiyi tanımladı (Tablo 2).

**Tablo 2-** Uhthoff Fenomeni ve anti-Uhthoff özellikleri.

		(n=)	Yüzde
Uhthoff Fenomeni		14	70
Uhthoff'u nasıl tanımlıyor	Kendisi	8	40,0
	Sorularak	6	30,0
Uhthoff tetikleyicileri	Egzersiz/yorgunluk	7	35,0
	Banyo	1	5,0
	Birden çok	6	30,0
	Yok	6	30,0
Anti-Uhthoff etki		20	100,0
Anti-Uhthoff'u tanımlama	Kendisi	4	20,0
	Sorularak	16	80,0

Kadın hastaların %69.3'ü, erkek hastaların %71.4'ü UF tanımlıyordu. Hastaların 7'si (%35) yalnızca egzersiz/yorgunluk sonrası UF, 1'i (%5) sıcak banyo sonrası UF ve 6'sı (%30) egzersiz/yorgunluk, sıcak banyo, güneşlenme, menstruasyon gibi nedenlerden en az ikisi sırasında ya da sonrasında UF tanımlıyordu (Tablo3).

**Tablo 3-** Uhthoff fenomeni tetikleyicileri ile cinsiyet arasındaki ilişki

			Uhthoff tetikleyicileri				Toplam
			Yok	Egzersiz/yorgunluk	Banyo	Karışık	
Cinsiyet	Kadın	n=	4	5	1	3	13
		%	30,7	38,5	7,7	23,1	100,0
	Erkek	n=	2	2	0	3	7
		%	28,6	28,6	0,0	42,8	100,0
Toplam		n=	6	7	1	6	20
		%	30,0	35,0	5,0	30,0	100,0

Uhthoff fenomeni tanımlayan hastaların %71.4'ü RRMS, %28.6'sı SPMS'di. RRMS tanılı 10 hasta (%62.5) UF tanımlarken, 6 hasta (%37.5) UF tanımlamadı. SPMS tanılı 4 hastanın tümü (%100) UF tanımladı (Tablo 4).

**Tablo 4-** Multipl skleroz tipleri ve Uhthoff fenomen ilişkisi

		Uhthoff fenomeni
MS tipi	RRMS n (%)	10 (71,4)
	SPMS n (%)	4 (28,6)

UF ile hastalık süresi ( $p=0.867$ ) ve atak sayısı ( $p=0.225$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

UF tanımlayan hastalarda geçirilmiş ON sayısı, UF tanımlamayan hastalara göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5-** Uhthoff fenomeni, ON atak sayısı ve son ON-işlem arası süre ilişkileri

	Uhthoff Fenomeni				<i>p</i>
	Var		Yok		
	n=	Ort ± SD	n=	Ort ± SD	
ON atak sayısı	14	1,64 ± 1,22	6	1,33 ± 0,52	0,919
Son ON-işlem arasındaki süre (ay)	14	8,29 ± 8,11	6	5,50 ± 3,27	0,804

Hastaların soğutma işleminden önce yapılan nörolojik değerlendirmelerinde ortalama EDSS skoru  $3.42 \pm 1.60$ , piramidal fonksiyon skoru  $1.20 \pm 1.32$ , serebellar fonksiyon skoru  $1.15 \pm 0.93$ , beyinsapı fonksiyon skoru  $1.20 \pm 0.89$ , duysal fonksiyon skoru  $1.90 \pm 0.64$ , mesane-barsak fonksiyon skoru  $0.55 \pm 0.88$ , görsel fonksiyon skoru  $1.75 \pm 0.55$  ve mental fonksiyon skoru  $0.15 \pm 0.36$  olarak hesaplandı (Tablo 6).

**Tablo 6-** İşlem öncesi EDSS ve Fonksiyonel Skorlar

EDSS skoru (Ort ± SD)	3,42 ±1,60
Piramidal fonksiyon skoru (Ort ± SD)	1,20 ±1,32
Serebellar fonksiyon skoru (Ort ± SD)	1,15 ±0,93
Beyinsapı fonksiyon skoru (Ort ± SD)	1,20 ±0,89
Duysal fonksiyon skoru (Ort ± SD)	1,90 ±0,64
Mesane-barsak fonksiyon skoru (Ort ± SD)	0,55 ±0,88
Görsel fonksiyon skoru (Ort ± SD)	1,75 ±0,55
Mental fonksiyon skoru (Ort ± SD)	0,15 ±0,36

Multipl skleroz atak sayısı ile işlem öncesi ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0.042$ ). Bir başka ifadeyle atak sayısı arttıkça ortalama EDSS skorlarında da bir artış saptandı. MS atak sayısının özellikle piramidal ( $p=0.25$ ) ve mesane barsak ( $p=0.50$ ) fonksiyonel skorları ile istatistiksel ilişkisi saptandı.

Multipl skleroz hastalık süresi ile işlem öncesi ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0.35$ ). Ancak bulgular görsel ( $p=0.085$ ) fonksiyonel skorlar üzerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan klinik kötüleşmenin varlığına işaret ediyordu (Tablo 7).

**Tablo 7-** EDSS ve fonksiyonel puanların, hastalık süresi ve atak sayısı ile ilişkisi

	Hastalık süresi (yıl)		Atak sayısı	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
EDSS işlem öncesi puanı	0,220	0,351	0,458	<b>0,042*</b>
Piramidal işlem öncesi puanı	0,094	0,693	0,499	<b>0,025*</b>
Serebellar işlem öncesi puanı	-0,019	0,936	0,266	0,257
Beyinsapı işlem öncesi puanı	0,277	0,237	0,277	0,237
Duysal işlem öncesi puanı	0,347	0,134	0,237	0,315
Mesane-barsak işlem öncesi puanı	0,186	0,433	0,443	<b>0,050*</b>
Görsel işlem öncesi puanı	0,395	0,085*	0,225	0,340
Mental işlem öncesi puanı	0,049	0,836	0,306	0,189

Cinsiyet ile UG, YG, RG puanları ve SLT kontrast düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 8)

**Tablo 8-** Cinsiyet ile uzak görme, yakın görme, renkli görme ve SLT puanlarındaki değişimin ilişkisi

	Kadın		Erkek		<i>p</i>
	Sayı	Ort ± SD	Sayı	Ort ± SD	
Etkilenen gözde UG	16	0,26±0,10	8	0,33±0,14	0,297
Etkilenmeyen gözde UG	10	0,11±0,09	6	0,07±0,10	0,375
Etkilenen gözde YG	16	-1,08±0,76	8	-1,43±0,53	0,317
Etkilenmeyen gözde YG	10	-0,15±0,38	6	-0,43±0,53	0,187
Etkilenen gözde RG	16	-4,92±2,29	8	-7,43±4,79	0,216
Etkilenmeyen gözde RG	10	-1,46±1,94	6	-1,14±1,46	0,701
Sloan Letter Test %100 değişim	13	2,46±1,76	7	2,43±2,23	0,872
Sloan Letter Test %2,5 değişim	13	5,46±5,21	7	8,29±7,43	0,094
Sloan Letter Test %1,25 değişim	13	10,39±7,63	7	9,29±4,72	0,968



Hastaların RRMS ya da SPMS olmasının etkilenen ve etkilenmeyen gözde UG, YG ve RG üzerine istatistiksel olarak belirgin anlamlı bir etkisi bulunmamaktaydı (Tablo 9).

**Tablo 9-** Multipl skleroz tiplerinde uzak görme, yakın görme ve renkli görme

	MS tipi	Sayı	Ort. $\pm$ SD	<i>p</i>
Etkilenen gözde işlem öncesi UG	RRMS	19	0,83 $\pm$ 0,22	0,659
	SPMS	5	0,83 $\pm$ 0,13	
Etkilenmeyen gözde işlem sonrası UG	RRMS	13	0,54 $\pm$ 0,26	0,632
	SPMS	3	0,48 $\pm$ 0,28	
Etkilenen gözde işlem öncesi YG	RRMS	19	1,38 $\pm$ 0,62	0,768
	SPMS	5	1,25 $\pm$ 0,50	
Etkilenmeyen gözde işlem öncesi YG	RRMS	13	2,38 $\pm$ 1,36	0,115
	SPMS	3	3,58 $\pm$ 1,29	
Etkilenen gözde işlem öncesi RG	RRMS	19	1,88 $\pm$ 2,81	0,345
	SPMS	5	3,08 $\pm$ 3,16	
Etkilenmeyen gözde işlem öncesi RG	RRMS	13	0,69 $\pm$ 1,75	0,901
	SPMS	3	1,00 $\pm$ 2,00	

Çalışmaya alınan 15 hastanın (%75) OKB sonucu pozitif, 3 hastanın (%15) OKB'si negatif olarak saptandı. 2 hastanın (%10) ise OKB incelemesinin yapılmadığı belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların 17'si (%85) immunmodülatör kullanıyordu. 6 hasta (%30) interferon beta-1b, 5 hasta (%25) interferon beta-1a ve 5 hasta (%25) glatiramer asetat kullanıyordu. Hastaların immunmodülatör aldıkları süre ortalama 20.72 $\pm$ 24.12 ay olarak saptandı.

### SOĞUTMA İŞLEMİ:

Soğutma işlemi öncesinde rektal ısı ortalama  $37.14 \pm 0.68^{\circ}\text{C}$ , oral ısı  $36.75 \pm 0.54^{\circ}\text{C}$  olarak saptandı. Oral ısıda  $1^{\circ}\text{C}$  azalma elde edildiğinde işlem sonlandırıldı. Soğutma işlemi ortalama  $54.75 \pm 11.06$  dakika (40-80dk) sürdü. İşlem sonrasında rektal ısı ortalama  $0.89 \pm 0.13^{\circ}\text{C}$ , oral ısı  $1.3 \pm 0.26^{\circ}\text{C}$  azaldı. İşlem öncesi ortalama oksijen saturasyonu  $\%99.75 \pm 0.63$ , nabız  $84.6 \pm 14.29$  atım, sistolik kan basıncı  $111.25 \pm 10.86$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $70.75 \pm 10.03$  mmHg olarak saptandı. İşlem sonrası oksijen saturasyonu  $\%0.25 \pm 0.64$ , nabız sayısı  $7.80 \pm 9.95$ , sistolik kan basıncı  $9.50 \pm 6.86$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $8.75 \pm 7.76$  mmHg azaldı (Tablo 10).

**Tablo 10-** Sıcaklık, oksijen saturasyonu, nabız ve kan basıncı değişiklikleri

	Ort $\pm$ SD
İşlem öncesi rektal sıcaklık ( $^{\circ}\text{C}$ )	$37,14 \pm 0,68$
İşlem sonrası rektal sıcaklık farkı ( $^{\circ}\text{C}$ )	$-0,89 \pm 0,13$
İşlem öncesi oral sıcaklık ( $^{\circ}\text{C}$ )	$36,76 \pm 0,55$
İşlem sonrası oral sıcaklık farkı ( $^{\circ}\text{C}$ )	$-1,31 \pm 0,26$
İşlem öncesi oksijen saturasyonu (%)	$99,75 \pm 0,64$
İşlem sonrası oksijen saturasyonu farkı (%)	$-0,25 \pm 0,64$
İşlem öncesi nabız sayısı	$84,60 \pm 14,29$
İşlem sonrası nabız sayısı farkı	$-7,80 \pm 9,95$
İşlem öncesi sistolik kan basıncı (mmHg)	$111,25 \pm 10,87$
İşlem sonrası sistolik kan basıncı farkı (mmHg)	$-9,50 \pm 6,86$
İşlem öncesi diyastolik kan basıncı (mmHg)	$70,75 \pm 10,04$
İşlem sonrası diyastolik kan basıncı farkı (mmHg)	$-8,75 \pm 7,76$

Son ON atağı ile soğutma işlemi arasında geçen süre  $7.45 \pm 7.03$  ay olarak saptandı.

## SOĞUK UYGULAMA VE KLİNİK:

### Soğutma işleminin EDSS üzerine etkisi:

Soğuk uygulama sonrası ortalama EDSS skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0.001$ ). Bu etki en fazla soğuk uygulama sonrası görsel ( $p<0.001$ ) ve duysal ( $p<0.001$ ) fonksiyon skorları başta olmak üzere serebellar ( $p=0.004$ ) ve piramidal ( $p=0.042$ ) fonksiyon skorlarında meydana gelen azalma ile ilişkiliydi (Tablo 11).

**Tablo 11-** EDSS ve fonksiyonel skorlar ile soğuk uygulama ilişkisi

	İşlem öncesi (İÖ)	İşlem sonrası (İS)	İÖ-İS farkı	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	95% CI	<i>p</i>
EDSS	3,42 $\pm$ 1,60	2,67 $\pm$ 1,58	0,50–0,99	<b>&lt;0,001*</b>
Piramidal	1,20 $\pm$ 1,32	1,00 $\pm$ 1.17	0,01–0,39	<b>0,042*</b>
Serebellar	1,15 $\pm$ 0,93	0,70 $\pm$ 0.86	4,16–11,34	<b>0.004*</b>
Beyinsapı	1,20 $\pm$ 0,89	1,15 $\pm$ 0,88	-0,05–0,15	0,33
Duysal	1,90 $\pm$ 0,64	1,30 $\pm$ 0,73	0,32–0,88	<b>&lt;0,001*</b>
Mesane-barsak	0,55 $\pm$ 0,88	0,50 $\pm$ 0,89	0,17–0,73	0,33
Görsel	1,75 $\pm$ 0,55	0,65 $\pm$ 0,67	0,84–1,36	<b>&lt;0,001*</b>
Mental	0,15 $\pm$ 0,36	0,10 $\pm$ 0,30	-0,05–0,15	0,33

### Soğutma işleminin UG, YG, RG ve SLT üzerine etkisi:

Etkilenen gözde ortalama UG puanları işlem öncesi  $0.53\pm0.25$ , işlem sonrası  $0.81(SD\pm0.23)$  olarak saptandı. UG puanlarındaki bu artış istatistiksel anlamlılığa sahipti ( $p<0.001$ ).

Etkilenen gözde ortalama YG puanları işlem öncesi  $2.60\pm1.39$ , işlem sonrası  $1.40\pm0.94$  olarak saptandı. YG puanlarındaki bu azalma istatistiksel anlamlılığa sahipti ( $p<0.001$ ).

Etkilenen gözde ortalama RG hata puanı işlem öncesi  $2.05\pm2.83$ , işlem sonrası  $0.70\pm1.75$  olarak saptandı. RG hata puanlarındaki bu azalma istatistiksel anlamlılığa sahipti ( $p<0.001$ ).

Etkilenmeyen gözde de işlem öncesi ve sonrası ortalama UG puanlarında artış ( $p=0.002$ ), YG puanlarında azalma ( $p=0.025$ ) ve RG puanlarında azalma ( $p=0.005$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 12).

**Tablo 12-** Etkilenen ve etkilenmeyen gözde uzak görme, yakın görme puanları ve renkli görme hata puanı

		İşlem Öncesi (Ort. $\pm$ SD)	İşlem Sonrası (Ort. $\pm$ SD)	<i>P</i>
Etkilenen Göz	Uzak Görme	$0,53\pm0,25$	$0,81\pm0,23$	<b>&lt;0,001*</b>
	Yakın Görme	$2,60\pm1,39$	$1,40\pm0,94$	<b>&lt;0,001*</b>
	Renkli Görme	$7,75\pm5,61$	$1,95\pm3,67$	<b>&lt;0,001*</b>
Etkilenmeyen Göz	Uzak Görme	$0,83\pm0,19$	$0,92\pm0,13$	<b>0,002*</b>
	Yakın Görme	$1,35\pm0,58$	$1,10\pm0,30$	<b>0,025*</b>
	Renkli Görme	$2,05\pm2,83$	$0,70\pm1,75$	<b>0,005*</b>

SLT %100 ortalama kontrast duyarlılık puanları işlem öncesi  $55.40 \pm 5.13$ , işlem sonrası  $57.85 \pm 4.39$  olarak saptandı. SLT %100 puanlarındaki bu artış istatistiksel anlamlılığa sahipti ( $p < 0.001$ ).

SLT %2.5 ortalama kontrast duyarlılık puanları işlem öncesi  $29.50 \pm 7.31$ , işlem sonrası  $35.95 \pm 6.49$  olarak saptandı. SLT %2.5 puanlarındaki bu artış istatistiksel anlamlılığa sahipti ( $p = 0.001$ ).

Sloan letter test %1.25 ortalama kontrast duyarlılık puanları işlem öncesi  $11.85 \pm 10.33$ , işlem sonrası  $21.85 \pm 10.30$  olarak saptandı. SLT %1.25 puanlarındaki bu artış istatistiksel anlamlılığa sahipti ( $p < 0.001$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13-** Sloan Letter Test işlem puanları

Sloan Letter Test	İşlem Öncesi (Ort. $\pm$ SD)	İşlem Sonrası (Ort. $\pm$ SD)	<i>p</i>
%100	$55,40 \pm 5,13$	$57,85 \pm 4,39$	<b>&lt;0,001*</b>
%2,5	$29,50 \pm 7,31$	$35,95 \pm 6,49$	<b>0,001*</b>
%1,25	$11,85 \pm 10,33$	$21,85 \pm 10,30$	<b>&lt;0,001*</b>

RRMS'li hastalarda etkilenen gözde renkli görme hata puanlarındaki azalma, SPMS'lere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0.032$ ). MS tiplerinin her iki gözde UG, YG, SLT ve etkilenmeyen gözde RG puanlarındaki değişim üzerine ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı (Tablo 14).

**Tablo 14-** MS tipinin uzak görme, yakın görme, renkli görme ve SLT puanlarındaki değişim üzerine etkisi

	MS tipi	n=	Ort ± SD	<i>p</i>
Etkilenen gözde UG	RRMS	19	0,28 ± 0,12	0,274
	SPMS	5	0,33 ± 0,10	
Etkilenmeyen gözde UG	RRMS	13	0,08 ± 0,08	0,174
	SPMS	3	0,15 ± 0,10	
Etkilenmeyen gözde YG	RRMS	19	-0,31 ± 0,48	0,208
	SPMS	5	0,00 ± 0,00	
Etkilenen gözde YG	RRMS	13	-1,06 ± 0,68	0,070
	SPMS	3	-1,75 ± 0,50	
Etkilenmeyen gözde RG	RRMS	19	-1,19 ± 1,76	0,264
	SPMS	5	-2,00 ± 1,83	
Etkilenen gözde RG	RRMS	13	-5,25 ± 3,57	<b>0,032*</b>
	SPMS	3	-8,00 ± 2,16	
SLT %100 değişim	RRMS	19	2,31 ± 1,96	0,443
	SPMS	5	3,00 ± 1,63	
SLT %2,5 değişim	RRMS	13	5,13 ± 4,83	0,128
	SPMS	3	11,75 ± 8,23	
SLT %1,25 değişim	RRMS	19	9,13 ± 6,13	0,295
	SPMS	3	13,50 ± 8,24	

**Soğutma işleminin Yorgunluk Şiddet ve Yorgunluk Etki, MSFC (PASAT, 9-HPT, 8m yürüme) ve MUSIQOL üzerine etkisi:**

Soğutma işlemi öncesi yorgunluk şiddet ortalama puanı 44.3±12.3 iken, soğutma işlemi sonrası 35.9±13.0 olarak hesaplandı ve bu durum istatistiksel olarak bir azalmayı gösterdi (**p<0.001**).

Yorgunluk etki ortalama puanı  $48.1 \pm 30.9$  iken, soğutma işlemi sonrası  $33.8 \pm 22.9$  olarak hesaplandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

Soğutma işlemi öncesi yorgunluk etki bilişsel puanı  $11.3 \pm 8.7$ , fiziksel puanı  $12.9 \pm 7.7$  ve sosyal puanı  $24.0 \pm 16.2$  olarak hesaplandı. Bu puanlarda soğutma işlemi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ,  $p < 0.001$ ).

Soğutma işlemi öncesi PASAT ortalama doğru sayısı  $41.6 \pm 11.4$  iken, soğuk uygulama sonrası  $47.5 \pm 9.9$  olarak hesaplandı. PASAT doğru sayısında soğuk uygulama ile oluşan bu artış istatistiksel olarak anlamlılığa sahipti ( $p < 0.001$ ).

Soğutma işlemi öncesi 9-HPT dominant el 1. ve 2. deneme ortalamaları  $20.1 \pm 2.7$  saniye olarak bulundu. Soğuk uygulama sonrasında  $18.7 \pm 2.2$  saniye olarak hesaplandı. Soğuk uygulama ile 9-HPT dominant elde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak anlamlılığa sahipti ( $p < 0.001$ ).

Soğutma işlemi öncesi 9-HPT nondominant el 1. ve 2. deneme ortalamaları  $21.1 \pm 2.5$  saniye olarak bulundu. Soğuk uygulama sonrasında  $20.1 \pm 2.5$  saniye olarak hesaplandı. Soğuk uygulama ile 9-HPT nondominant elde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak anlamlılığa sahipti ( $p = 0.008$ ).

Soğutma işlemi öncesi 9-HPT dominant ve nondominant el sürelerinin ortalamaları  $20.6 \pm 2.3$  saniye olarak bulundu. Soğuk uygulama sonrasında  $19.3 \pm 2.1$  saniye olarak hesaplandı. Soğuk uygulama ile 9-HPT dominant ve nondominant ellerin ortalama sürelerinde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak bir anlamlılığa sahipti ( $p < 0.001$ ).

Soğutma işlemi öncesi 8m yürüme testi süresinin ortalaması  $4.7 \pm 1.3$  saniye olarak bulundu. Soğuk uygulama sonrasında  $4.4 \pm 1.2$  saniye olarak hesaplandı. Soğuk uygulama ile 8m yürüme testi ortalama süresinde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0.018$ ).

Çalışmaya alınan hastaların işlem öncesi ortalama MUSIQOL puanı  $34.3 \pm 16.4$  olarak hesaplandı. Soğuk uygulama sonrası  $27.3 \pm 15.3$  olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15-** Yorgunluk, MSFC ve MUSIQOL ile soğuk uygulama ilişkileri

	İşlem öncesi (İÖ)	İşlem sonrası (İS)	İS-İÖ farkı	
	Ort ± SD	Ort ± SD	95% CI	P
Yorgunluk şiddet puanı	44,25±12,31	35,85±13,04	4,36–12,44	<0,001*
Yorgunluk etki puanı	48,10±30,90	33,80±22,95	8,37–20,23	<0,001*
YE bilişsel puanı	11,25±8,70	7,90±7,12	2,11–4,59	<0,001*
YE fiziksel puanı	12,85±7,67	9,60±5,44	1,39–5,11	0,002*
YE sosyal puanı	24,00±16,32	16,25±11,91	4,16–11,34	<0,001*
PASAT doğru sayısı	41,60±1,38	47,45±9,86	-7,6–(-4,6)	<0,001*
9HPT dominant el (sn)	20,12±2,69	18,67±2,20	0,92–1,98	<0,001*
9HPT nondominant el (sn)	21,13±2,50	20,10±2,54	0,30–1,77	0,008*
9HPT dom+nondom el (sn)	20,55±2,31	19,27±2,12	0,83–1,73	<0,001*
8 m yürüme süresi (sn)	4,70±1,30	4,40±1,20	0,014–0,40	0,018
MUSIQOL puanı	34,30±16,44	27,30±15,26	3,91–10,09	<0,001*

**SOĞUTMA İŞLEMİ VE GUP ÜZERİNE ETKİLERİ:**

Soğutma işlemi öncesi ON geçiren/etkilenen 24 gözün tamamında GUP P100 latansında bozulma vardı. Etkilenmeyen 16 MS gözünün 8'inde GUP anormalliği bulundu. Çalışmaya alınan 20 hastanın etkilenen 24 gözündeki GUP ortalama P100 latansı 158.30±28.77 msn olarak saptandı. Etkilenmeyen gözlerde ise ortalama P100 latansı 125.90±16.07 msn olarak saptandı. Etkilenmeyen gözlerde de GUP latansı laboratuvarımızın ortalama normal değerlerinden



(100.43±6.27msn, max:109-min:93msn) istatistiksel olarak uzun bulundu (**p<0.05**).

Soğuk uygulama öncesi etkilenen ve etkilenmeyen gözlerin ortalama P100 latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (**p<0.001**) (Tablo 16).

**Tablo 16-** Etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde işlem öncesi latanslar

	Etkilenen göz işlem öncesi	Etkilenmeyen göz i. öncesi	Etkilenen-etkilenmeyen göz farkı		
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	95% CI	<i>p</i>
GUP P100 latans (msn)	158,3±28,7	125,9±16,1	32,4±30,4	18,2–46,6	<b>&lt;0,001</b>

Etkilenen gözlerde soğuk uygulamadan hemen sonra ortalama P100 latansındaki kısalma istatistiksel bir anlamlılığa sahipti (**p<0.001**).

Soğuk uygulama sonrası 6. saatte elde edilen ortalama P100 latansındaki kısalma da işlem öncesi latansa göre istatistiksel anlamlılığa sahipti (**p<0.001**).

Ugulamadan 24 saat sonra elde edilen ortalama P100 latans değerlerinde de işlem öncesi latansa göre istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma saptandı (**p=0.011**).

Etkilenmeyen gözlerde soğuk uygulamadan hemen sonra ortalama P100 latansında kısalma olduğu ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptandı (p=0.45).

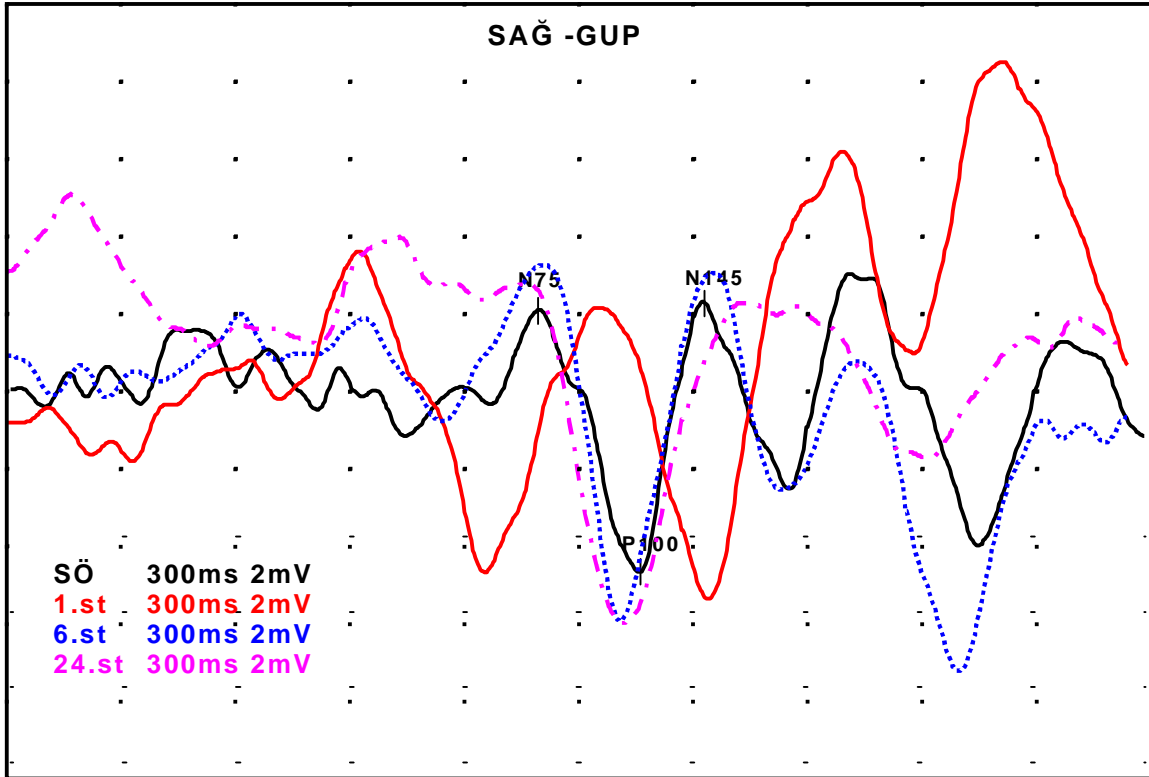
Etkilenmeyen gözlerde soğuk uygulama sonrası 6. saatte elde edilen ortalama P100 latansındaki kısalma ise işlem öncesi latansa göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.002**).

Etkilenmeyen gözlerde uygulamadan 24 saat sonra elde edilen ortalama P100 latans değerlerinde de işlem öncesi latansa göre kısalma olduğu ancak bu değişikliğin de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptandı (Tablo 17).

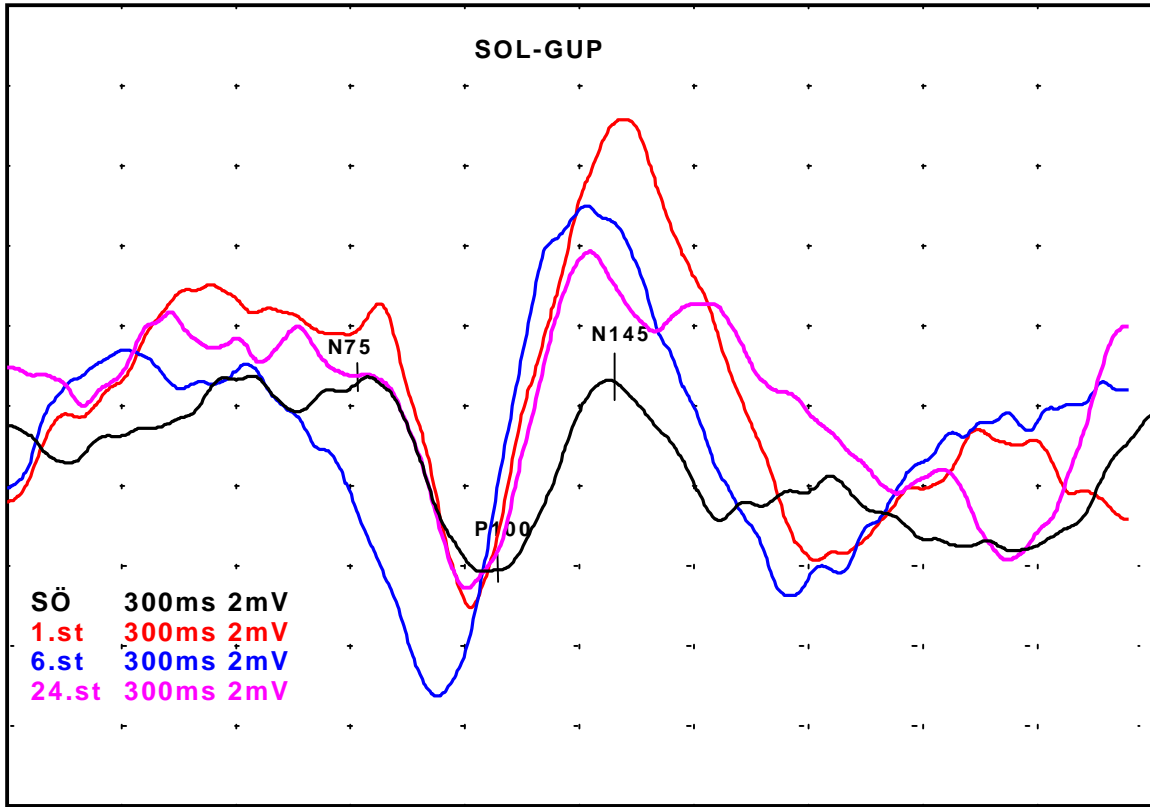
**Tablo 17-** İşlem öncesi ve sonrası p100 latans değerleri

	Ort $\pm$ SD	<i>p</i>
P100 işlem öncesi latans etkilenen göz (n=24)	158,30 $\pm$ 28,77	-
P100 işlem sonrası 1.saat etkilenen göz (n=24)	136,75 $\pm$ 20,62	<b>&lt;0,001</b>
P100 işlem sonrası 6.saat etkilenen göz (n=23)	140,53 $\pm$ 21,34	<b>&lt;0,001</b>
P100 işlem sonrası 24.saat (n=14)	148,30 $\pm$ 17,70	<b>0,011</b>
P100 işlem öncesi latans etkilenmeyen göz (n=16)	125,90 $\pm$ 16,07	-
P100 işlem sonrası 1.saat etkilenmeyen göz (n=16)	122,40 $\pm$ 15,11	0,456
P100 işlem sonrası 6.saat etkilenmeyen göz (n=15)	118,05 $\pm$ 14,23	<b>0,002</b>
P100 işlem sonrası 24.saat etkilenmeyen göz (n=6)	123,10 $\pm$ 12,61	0,269

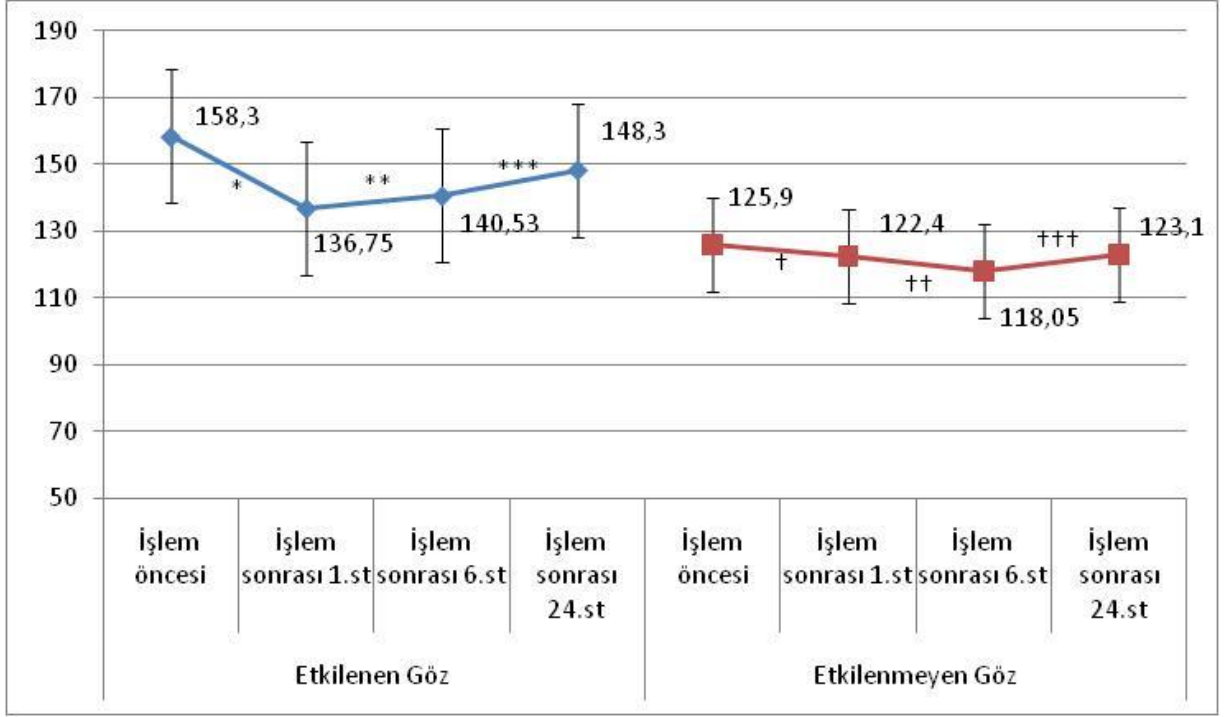
**Şekil 1-** Çalışmaya alınan ve Sağ ON öykülü bir hastanın soğutma öncesi (SÖ) ve soğutma sonrası 1, 6 ve 24. saatlere ait GUP örneği.



**Şekil 2-** Aynı hastanın diğer gözüne ait soğutma öncesi (SÖ) ve soğutma sonrası 1, 6 ve 24. saatlere ait GUP örnekleri.



**Şekil 3–** Etkilenen ve etkilenmeyen gözde işlem öncesi ve sonrası P100 latans değerleri



**p<0,001\***

**p<0,001\*\***

**p=0,011\*\*\***

p=0,456†

**p=0,002††**

p=0,269†††

Optik nörit tekrar sayısı ve MS atak sayısı ile soğuk uygulama öncesi etkilenen göz ve etkilenmeyen gözden elde edilen ortalama P100 latansı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum soğuk uygulama sonrası 1, 6 ve 24. saatlerde elde edilen ortalama P100 latans değerleri ile de ilişkisiz bulundu.

Oral ısıda 1°C azalma elde etmek için gerekli soğuk uygulama süresi uzadıkça, etkilenen gözde işlem sonrası 1. saatte elde edilen ortalama P100 latansında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalma gözlemlendi (**p=0.027, r=-0.49**).

Bu durumun etkilenmeyen gözde işlem sonrası 1. saatte elde edilen ortalama P100 latansındaki kısalma için istatistiksel olarak anlamlı ilişki oluşturmadığı saptandı (Tablo 18).

**Tablo 18-** P100 latansı ile ON sayısı, MS atak sayısı, işlem süresi ilişkisi

	ON tekrar sayısı		MS atak sayısı		İşlem süresi (dk)	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
P100 işlem öncesi etkilenen göz	0,193	0,416	0,237	0,315	0,152	0,523
İşlem sonrası 1.saatte etkilenen göz	-0,171	0,472	-0,018	0,939	-0,494	<b>0,027*</b>
İşlem sonrası 6.saatte etkilenen göz	-0,003	0,989	0,033	0,893	-0,088	0,721
İşlem sonrası 24.saatte etkilenen göz	-0,009	0,981	-0,232	0,519	-0,316	0,374
P100 işlem öncesi etkilenmeyen göz	0,201	0,240	0,034	0,887	0,033	0,891
İşlem sonrası 1.saatte etkilenmeyen göz	-0,281	0,231	-0,075	0,755	-0,430	0,059
İşlem sonrası 6.saatte etkilenmeyen göz	-0,150	0,539	-0,109	0,658	-0,153	0,531
İşlem sonrası 24.saatte etkilenmeyen göz	0,156	0,668	0,260	0,469	-0,025	0,945

Etkilenen göz ve etkilenmeyen gözlerin ortalama P100 latansları ile cinsiyet arasında soğuk uygulama öncesi değerler ve sonrasındaki değişimler açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19-** Cinsiyet ile ortalama P100 latans ilişkisi

	Cinsiyet	n=	Ort ± SD	<i>p</i>
P100 işlem öncesi etkilenen göz	Kadın	16	160,54 ± 32,86	0,526
	Erkek	8	154,14 ± 20,76	
İşlem sonrası 1.saatte etkilenen göz	Kadın	16	-24,83 ± 26,19	0,451
	Erkek	8	-15,41 ± 15,20	
İşlem sonrası 6.saatte etkilenen göz	Kadın	15	-23,25 ± 28,52	0,108
	Erkek	8	-8,14 ± 12,59	
İşlem sonrası 24.saatte etkilenen göz	Kadın	11	-18,87 ± 34,09	1,000
	Erkek	3	-14,00 ± 21,21	
P100 işlem öncesi etkilenmeyen göz	Kadın	10	125,77 ± 16,80	0,812
	Erkek	6	126,14 ± 15,90	
İşlem sonrası 1.saatte etkilenmeyen göz	Kadın	10	-1,00 ± 13,10	0,087
	Erkek	6	-8,14 ± 10,41	
İşlem sonrası 6.saatte etkilenmeyen göz	Kadın	9	-4,58 ± 6,16	0,107
	Erkek	6	-11,85 ± 10,17	
İşlem sonrası 24.saatte etkilenmeyen göz	Kadın	5	-3,12 ± 9,45	0,794
	Erkek	1	-3,50 ± 2,12	

Soğuk uygulama öncesi etkilenen gözlerin ortalama P100 latansı SPMS'lerde ( $190.50 \pm 36.6$  msn), RRMS'lere ( $150.25 \pm 20.9$  msn) göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha uzun saptandı ( $p=0.03$ ).

MS tiplerinin, etkilenen gözde soğuk uygulama sonrası ortalama P100 latanslarındaki değişimler açısından anlamlı bir farkının olmadığı saptandı. Ancak etkilenmeyen gözde RRMS'li hastaların soğuk uygulama sonrası 24.saatte elde edilen ortalama p100 latansındaki kısalmanın SPMS'lerde elde edilen değerlere göre istatistiksel olarak daha belirgin olduğu saptandı ( $p=0.037$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20-** MS tipi ile ortalama P100 latans ilişkisi

	MS tipi	n=	Ort $\pm$ SD	<i>p</i>
P100 işlem öncesi etkilenen göz	RRMS	19	150,25 $\pm$ 20,86	<b>0,030*</b>
	SPMS	5	190,50 $\pm$ 36,59	
İşlem sonrası 1.saatte etkilenen göz	RRMS	19	-17,81 $\pm$ 14,41	0,705
	SPMS	5	-36,50 $\pm$ 43,91	
İşlem sonrası 6.saatte etkilenen göz	RRMS	18	-13,40 $\pm$ 16,05	0,453
	SPMS	5	-33,75 $\pm$ 44,69	
İşlem sonrası 24.saatte etkilenen göz	RRMS	11	-8,12 $\pm$ 11,52	0,190
	SPMS	3	-57,00 $\pm$ 62,23	
P100 işlem öncesi etkilenmeyen göz	RRMS	13	125,75 $\pm$ 14,36	1,000
	SPMS	3	126,50 $\pm$ 24,58	
İşlem sonrası 1.saatte etkilenmeyen göz	RRMS	13	-3,37 $\pm$ 13,05	0,887
	SPMS	3	-4,00 $\pm$ 11,34	
İşlem sonrası 6.saatte etkilenmeyen göz	RRMS	12	-7,00 $\pm$ 5,94	0,422
	SPMS	3	-8,25 $\pm$ 16,05	
İşlem sonrası 24.saatte etkilenmeyen göz	RRMS	5	-5,62 $\pm$ 7,50	<b>0,037*</b>
	SPMS	1	6,50 $\pm$ 0,71	

Soğuk uygulama sonrası etkilenen ve etkilenmeyen gözdeki ortalama P100 latans değişimi ile ortalama EDSS skorlarındaki değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Soğuk uygulama sonrası etkilenen gözde ortalama P100 latansındaki değişim ile görsel (**p=0.029, r=0.49**) ve duysal (**p=0.014, r=0.54**) fonksiyonel skorlarda uygulama sonrası değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı. Bir başka ifadeyle, ortalama P100 latansı soğuk uygulama sonrası ne kadar

kısalıyorsa, görsel ve duysal fonksiyon skorunda da o kadar düzelme gözlemlendi (Tablo 21).

Soğuk uygulama sonrası etkilenmeyen gözdeki ortalama P100 latans değişimi ile fonksiyonel skorlardaki değişimler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Soğuk uygulama sonrası etkilenen ve etkilenmeyen gözdeki ortalama P100 latans değişimi ile UG, YG ve RG puanlarındaki değişimin istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişkisi saptanmadı.

Soğuk uygulama sonrasında her iki gözdeki değişimlerin SLT'nin tüm kontrast düzeylerindeki değişimlerle de istatistiksel anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (Tablo 21).



**Tablo 21-** İşlem sonrası 1.saat P100 latansı ile EDSS, fonksiyonel skor, uzak görme, yakın görme, renkli görme puanı ve SLT değişimleri arasındaki ilişki

		İşlem sonrası 1. saatte etkilenen göz (p100)		İşlem sonrası 1. saatte etkilenmeyen göz (p100)	
		rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
EDSS	EDSS değişim	0,097	0,683	0,024	0,920
Fonksiyonel skor	Piramidal değişim	0,174	0,464	0,011	0,964
	Serebellar değişim	0,181	0,446	0,182	0,443
	Beyinsapı değişim	0,338	0,144	0,380	0,099
	Duysal değişim	0,538	<b>0,014*</b>	0,256	0,276
	Mesane-barsak değişim	-0,139	0,558	-0,120	0,615
	Görsel değişim	0,487	<b>0,029*</b>	-0,212	0,370
	Mental değişim	-0,139	0,558	-0,120	0,615
UG YG RG puanı	Etkilenen gözde UG	-0,049	0,838	-0,076	0,751
	Etkilenmeyen gözde UG	-0,107	0,654	-0,337	0,146
	Etkilenen gözde YG	0,128	0,592	-0,096	0,687
	Etkilenmeyen gözde YG	0,210	0,373	0,251	0,285
	Etkilenen gözde RG	0,057	0,810	0,116	0,627
	Etkilenmeyen gözde RG	-0,024	0,920	0,226	0,338
SLT değişimleri	Sloan Letter Test %100 değişim	-0,020	0,933	-0,074	0,758
	Sloan Letter Test %2,5 değişim	0,110	0,643	-0,285	0,223
	Sloan Letter Test %1,25 değişim	-0,044	0,855	0,151	0,524

20 hastanın etkilenen 24 gözünde yapılan GUP incelemesinde ortalama P100 dalga amplitüd değeri  $4.98 \pm 2.34$  mV olarak saptandı. Etkilenmeyen gözlerde ise ortalama amplitüd değeri  $5.57 \pm 2.17$  mV olarak saptandı. Etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde işlem öncesi amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ( $p=0.284$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22**– Etkilenen ve etkilenmeyen gözde işlem öncesi amplitüd değerlerinin ilişkisi

	Etkilenen göz işlem öncesi	Etkilenmeyen göz i. öncesi	Etkilenen-etkilenmeyen göz farkı		
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	95% CI	<i>p</i>
GUP amplitüd (mV)	4,99±2,34	5,57±2,18	-0,58±2,37	-1,69–0,52	0.284

Etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde işlem öncesi ve işlem sonrası 1, 6 ve 24. saatlerde elde edilen amplitüd değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 23).

**Tablo 23**– Etkilenen ve etkilenmeyen gözde amplitüd değerleri ve işlem ilişkisi

GUP p 100 dalga amplitüdü (mikrovolt)	Ort ± SD	<i>p</i>
İşlem öncesi amplitüd etkilenen göz (n=24)	4,98 ± 2,34	-
İşlem sonrası 1.saat amplitüd etkilenen (n=24)	4,88 ± 2,68	0,737
İşlem sonrası 6.saat amplitüd etkilenen (n=23)	5,56 ± 2,92	0,532
İşlem sonrası 24.saat amplitüd etkilenen (n=14)	6,99 ± 2,81	0,112
İşlem öncesi amplitüd etkilenmeyen göz (n=16)	5,57 ± 2,17	-
İşlem sonrası 1.saat amplitüd etkilenmeyen (n=16)	5,37 ± 2,50	0,614
İşlem sonrası 6.saat amplitüd etkilenmeyen (n=15)	6,61 ± 1,99	0,104
İşlem sonrası 24.saat amplitüd etkilenmeyen (n=6)	6,50 ± 2,46	0,516

MS hastalık süresi ve son ON atağı ile işleme kadar olan zaman ile soğuk uygulama öncesi etkilenen göz ve etkilenmeyen gözden elde edilen ortalama amplitüd değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu durum soğuk uygulama sonrası 1, 6 ve 24. saatlerde elde edilen ortalama amplitüd değerleri ile de ilişkisiz bulundu.

## SOĞUTMA İŞLEMİ ve NİTRİK OKSİD (NO), PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERE (TNF-alfa ve IFN-gama) ETKİLERİ:

Soğuk uygulama öncesi ortalama NO düzeyi  $10.96 \pm 10.4$   $\mu\text{mol/L}$ , uygulamadan sonra ortalama NO düzeyi  $6.33 \pm 7.9$   $\mu\text{mol/L}$  olarak saptandı. Soğutma işlemi öncesi ve sonrasında NO düzeyinde meydana gelen azalma ortalama  $4.63 \pm 7.4$   $\mu\text{mol/L}$  olup istatistiksel anlamlılığa sahipti ( $p=0.002$ ).

Soğuk uygulama öncesi ortalama TNF-alfa düzeyi  $6.04 \pm 4.4$  pg/ml, uygulamadan sonra ortalama TNF-alfa düzeyi  $5.33 \pm 3.2$  pg/ml olarak saptandı. Soğutma işlemi öncesi ve sonrasında TNF-alfa düzeyinde meydana gelen azalma ortalama  $0.71 \pm 2.6$  pg/ml olup istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Soğuk uygulama öncesi ortalama IFN-gama düzeyi  $11.01 \pm 26.4$  pg/ml, uygulamadan sonra ortalama IFN-gama düzeyi  $9.25 \pm 11.2$  pg/ml olarak saptandı. Soğutma işlemi öncesi ve sonrasında IFN-gama düzeyinde meydana gelen azalma ortalama  $1.76 \pm 7.23$  pg/ml olup istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 24).

**Tablo 24-** Nitrik oksid, TNF-alfa ve IFN-gama soğuk uygulama öncesi ve sonrası değerleri

	İşlem öncesi (İÖ)	İşlem sonrası (İS)	İÖ-İS farkı	95% CI	<i>p</i>
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	$10,96 \pm 10,4$	$6,33 \pm 7,9$	$4,63 \pm 7,4$	1,17-8,11	<b>0,002*</b>
TNF-alfa (pg/ml)	$6,04 \pm 4,4$	$5,33 \pm 3,2$	$0,71 \pm 2,6$	-0,52-1,94	0,33
IFN-gama (pg/ml)	$11,01 \pm 26,4$	$9,25 \pm 11,2$	$1,76 \pm 7,23$	-1,64-5,16	0,46

Soğuk uygulama öncesi NO düzeyleri ile ortalama EDSS puanı ve ortalama fonksiyonel skorlar arasında istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 25).

**Tablo 25-** Nitrik oksid ile EDSS ve fonksiyonel skorların işlem öncesi ilişkisi

	NO işlem öncesi	
	rho	<i>p</i>
EDSS işlem öncesi puanı	-0.045	0.850
Piramidal işlem öncesi puanı	-0.029	0.902
Serebellar işlem öncesi puanı	0.025	0.917
Beyinsapı işlem öncesi puanı	-0.166	0.483
Duysal işlem öncesi puanı	0.024	0.920
Mesane-barsak işlem öncesi puanı	-0.011	0.962
Görsel işlem öncesi puanı	-0.060	0.801
Mental işlem öncesi puanı	-0.085	0.722

Soğuk uygulama ile ortalama NO, TNF-alfa ve IFN-gama düzeylerinde oluşan fark ile uygulama süresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (Tablo 26).

**Tablo 26-** Nitrik oksid ile EDSS ve fonksiyonel skorların işlem sonrası ilişkisi

	NO işlem sonrası	
	rho	<i>p</i>
EDSS işlem sonrası puanı	-0.173	0.466
Piramidal işlem sonrası puanı	-0.159	0.502
Serebellar işlem sonrası puanı	-0.113	0.636
Beyinsapı işlem sonrası puanı	-0.253	0.282
Duysal işlem sonrası puanı	0.105	0.661
Mesane-barsak işlem sonrası puanı	0.030	0.900
Görsel işlem sonrası puanı	0.163	0.493
Mental işlem sonrası puanı	0.202	0.392

NO ve proinflatuar sitokin düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak kadın hastalarda ortalama NO ve proinflatuar sitokinlerin daha fazla düştüğü görüldü (Tablo 27).

**Tablo 27-** Cinsiyete göre NO, TNF-alfa ve IFN-gama değişimi

	Kadın		Erkek		<i>p</i>
	n	Ort ± SD	n	Ort ± SD	
NO değişimi	13	-5,85 ± 8,96	7	-2,37 ± 2,01	0,721
TNF-alfa değişimi	13	-1,11 ± 2,48	7	0,04 ± 2,92	0,362
IFN-gama değişimi	13	-2,87 ± 8,83	7	0,31 ± 1,93	0,840

#### **SOĞUTMA İŞLEMİ VE İMMUNMODÜLATÖR KULLANIMI:**

İmmunmodülatör kullanım süresi ile soğuk uygulama sonrası ortalama EDSS skorlarında meydana gelen değişim, ortalama UG, YG, RG ve ortalama SLT puan değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 28).

**Tablo 28-** İmmunmodölatör kullanım süresinin klinik değişikliklere etkisi.

	İmmunomodölatör kullanılan süre (ay)	
	rho	<i>p</i>
EDSS değişim	0,067	0,791
Etkilenen gözde UG	0,380	0,120
Etkilenmeyen gözde UG	-0,129	0,609
Etkilenen gözde YG	-0,044	0,862
Etkilenmeyen gözde YG	-0,454	0,069
Etkilenen gözde RG	-0,145	0,566
Etkilenmeyen gözde RG	-0,415	0,094
Sloan Letter Test % 100 değişim	0,043	0,866
Sloan Letter Test % 2,5 değişim	0,141	0,578
Sloan Letter Test % 1,25 değişim	0,143	0,570

İmmunmodölatör kullanım süresi ile soğuk uygulama sonrası, yorgunluk şiddet ve etki puanları, MSFC ve MUSIQOL’de meydana gelen değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptandı.

Değerlendirme immunmodölatör tiplerine göre yapıldığında, Glatiramer asetat kullanan hastalarda, soğuk uygulama sonrası yorgunluk etki ve yorgunluk etki sosyal puanlarında (**p=0.043**, **p=0.037**) diğer immunmodölatör tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görüldü. Ancak yorgunluk bilişsel ve fiziksel puanlarında da gözlenen bu düzelme istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. İmmunmodölatör tipleri ile soğuk uygulama sonrası yorgunluk şiddet puanları, MSFC ve MUSIQOL’de meydana gelen değişimler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptandı.

İmmunmodölatör tipleri ile NO ve proinflatuar sitokin düzeyleri ve soğutma işlemleri sonrasında bu düzeylerde oluşan değişiklik açısından istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

İmmunmodülatör kullanım süresi ile soğuk uygulama öncesi etkilenen göz ve etkilenmeyen gözden elde edilen ortalama P100 latansları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum soğuk uygulama sonrası 1, 6 ve 24. saatlerde elde edilen ortalama P100 latans değerleri ile de ilişkisiz bulundu (Tanlo 29).

**Tablo 29**–İmmunmodülatör kullanım süresi ile P100 latans ilişkisi

	İmmunomodülatör alınan süre (ay)	
	rho	<i>p</i>
P100 işlem öncesi etkilenen göz	0,095	0,708
İşlem sonrası 1.saatte etkilenen göz	0,057	0,821
İşlem sonrası 6.saatte etkilenen göz	0,117	0,655
İşlem sonrası 24.saatte etkilenen göz	-0,225	0,532
P100 işlem öncesi etkilenmeyen göz	0,204	0,418
İşlem sonrası 1.saatte etkilenmeyen göz	-0,295	0,234
İşlem sonrası 6.saatte etkilenmeyen göz	-0,194	0,455
İşlem sonrası 24.saatte etkilenmeyen göz	-0,103	0,777

### ÇOKLU DEĞİŞKEN ANALİZLERİ:

Uhthoff fenomeni tanımlamanın, soğutma işlemi öncesi ve sonrası NO ve proinflatuar sitokin (TNF-alfa, IFN-gama) düzeyleri üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı.

ON sayısı ile soğutma işlemi öncesi ve sonrası UG, YG ve RG puanlarında değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Son geçirilen ON atağından soğuk uygulamaya kadar geçen süre ile soğuk uygulama öncesi ve sonrası ortalama UG, YG, RG puanlarında meydana gelen değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

ON sayısı ile soğutma işlemi öncesi ve sonrası SLT puanlarındaki değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Son geçirilen ON atağından soğuk uygulamaya kadar geçen süre ile soğuk uygulama sonrası ortalama SLT puanlarındaki değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 30).

**Tablo 30-** ON atak sayısı ve son ON-işlem arasında geçen süre ile SLT ilişkileri

	ON atak sayısı		Son ON ile işlem arasında geçen süre	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
Sloan Letter Test %100 değişim	-0,133	0,576	0,317	0,194
Sloan Letter Test %2,5 değişim	0,369	0,109	0,199	0,400
Sloan Letter Test %1,25 değişim	0,121	0,610	-0,077	0,746

ON sayısı ile soğuk uygulama öncesi ortalama NO, TNF-alfa ve IFN-gama düzeyleri ile soğuk uygulama sonrası bu düzeylerde meydana gelen değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Son geçirilen ON atağından soğuk uygulamaya kadar geçen süre ile soğuk uygulama sonrası ortalama NO, TNF-alfa ve IFN-gama düzeylerinde meydana gelen değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 31-A).

MS hastalık süresi ve atak sayısı ile soğuk uygulama öncesi ve sonrası ortalama NO, TNF-alfa ve IFN-gama düzeylerinde değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 31-B).



**Tablo 31–** Optik nörit sayısı, ON ile işlem arasında geçen süre, hastalık süresi ve atak sayısında NO TNF-alfa ve IFN-gama değişimleri

<b>A</b>	ON sayısı		Son ON ile işlem arasında geçen süre	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
NO düzeyi işlem öncesi (mikromol/Litre )	-0,121	0,612	0,270	0,250
NO değişimi	0,178	0,452	-0,291	0,213
TNF-alfa işlem öncesi düzeyi (pikogram/mililitre)	0,116	0,627	0,098	0,681
TNF-alfa değişimi	-0,346	0,153	0,025	0,917
IFN-gama işlem öncesi düzeyi (pikogram/mililitre)	0,231	0,327	0,021	0,929
IFN-gama değişimi	-0,404	0,078	0,243	0,301
<b>B</b>	Hastalık süresi (yıl)		Atak sayısı	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
NO düzeyi işlem öncesi (mikromol/Litre )	-0,362	0,117	-0,182	0,444
NO değişimi	0,263	0,263	0,110	0,645
TNF-alfa işlem öncesi düzeyi (pikogram/mililitre)	0,040	0,868	0,174	0,463
TNF-alfa değişimi	-0,076	0,751	-0,257	0,273
IFN-gama işlem öncesi düzeyi (pikogram/mililitre)	0,008	0,973	-0,075	0,752
IFN-gama değişimi	-0,196	0,408	-0,050	0,834

NO düzeylerinde soğutma işlemi ile oluşan değişikliğin EDSS skorlarında oluşan değişiklik üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmadı.

NO düzeylerinde soğutma işlemi ile oluşan değişikliğin, etkilenen ve etkilenmeyen gözde UG, YG, RG ve SLT puanlarındaki değişim üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi bulunmadı (Tablo 32).

**Tablo 32-** Nitrik oksid ile EDSS, UG, YG, RG puanları ve SLT değişimleri

	NO değişim	
	rho	<i>p</i>
EDSS değişim	-0,180	0,447
Etkilenen gözde UG	0,298	0,202
Etkilenmeyen gözde UG	-0,326	0,161
Etkilenen gözde YG	0,025	0,918
Etkilenmeyen gözde YG	0,090	0,706
Etkilenen gözde RG	-0,145	0,543
Etkilenmeyen gözde RG	-0,027	0,911
Sloan Letter Test %100 değişim	-0,135	0,570
Sloan Letter Test %2,5 değişim	-0,434	0,056
Sloan Letter Test %1,25 değişim	-0,153	0,519

MS hastalık tipleri (RRMS ve SPMS hastaları) ile soğutma işlemi öncesi ve sonrası NO ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinde değişim arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 33).

**Tablo 33-** MS tiplerinde NO, TNF-alfa, IFN-gama değişimleri

	MS tipi	n=	Ort $\pm$ SD	<i>p</i>
NO işlem öncesi düzeyi (mikromol/Litre)	RRMS	16	12,01 $\pm$ 11,33	0,395
	SPMS	4	6,77 $\pm$ 3,63	
NO değişimi	RRMS	16	-4,98 $\pm$ 8,11	0,850
	SPMS	4	-3,28 $\pm$ 4,02	
TNF-alfa işlem öncesi düzeyi (pikogram/mililitre)	RRMS	16	6,01 $\pm$ 4,56	0,705
	SPMS	4	6,13 $\pm$ 4,23	
TNF-alfa değişimi	RRMS	16	-0,49 $\pm$ 2,50	0,277
	SPMS	4	-1,57 $\pm$ 3,35	
IFN-gama işlem öncesi düzeyi (pikogram/mililitre)	RRMS	16	13,36 $\pm$ 29,14	0,322
	SPMS	4	1,61 $\pm$ 3,06	
IFN-gama değişimi	RRMS	16	-2,29 $\pm$ 8,07	0,699
	SPMS	4	0,36 $\pm$ 1,05	

Son geçirilen ON atağından soğuk uygulamaya kadar geçen sürenin, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde GUP ortalama P100 latansı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Bu sürenin işlem öncesi ortalama P100 latansları ile de ilişkisi saptanmadı.

MS hastalık süresi arttıkça, etkilenen gözde soğutma işlemi sonrası 6. saatte elde edilen GUP ortalama P100 latansının da anlamlı olarak arttığı saptandı (**p=0.041**, **r=0.47**). Hastalık süresinin etkilenen gözde işlem öncesi, işlemden sonra 1 ve 24. saatlerdeki GUP ortalama P100 latans farkı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. MS hastalık süresinin etkilenmeyen gözde işlem öncesi ve işlem sonrası P100 latansları üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmadı (Tablo 34).

**Tablo 34-** Multipl skleroz hastalık süresi ve son geçirilen ON atağı ile işlem arasında geçen sürede p100 latans değerleri

		Hastalık süresi (yıl)		Son ON ile işlem arasında geçen süre	
		rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
Etkilenen göz	P100 işlem öncesi latans	0,079	0,740	0,021	0,931
	P100 işlem sonrası 1.saat	-0,125	0,599	-0,088	0,712
	P100 işlem sonrası 6.saat	<b>0,472</b>	<b>0,041*</b>	-0,250	0,303
	P100 işlem sonrası 24.saat	0,277	0,439	-0,336	0,342
Etkilenmeyen göz	P 100 işlem öncesi latans	0,284	0,226	-0,199	0,400
	P100 işlem sonrası 1.saat	-0,080	0,737	-0,327	0,159
	P100 işlem sonrası 6.saat	0,098	0,688	-0,219	0,369
	P100 işlem sonrası 24.saat	0,069	0,850	0,268	0,454

Yorgunluk şiddet puanlarında soğuk uygulama sonrasında oluşan fark ile etkilenen ve etkilenmeyen gözde soğutma işlemi sonrası 1, 6 ve 24. saatte elde edilen GUP ortalama P100 latans değişimleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

Yorgunluk etki toplam puanında soğuk uygulama sonrasında oluşan farkın, etkilenen gözde soğutma işlemi sonrası 1. saatte elde edilen GUP ortalama p100 latans değişimi ile anlamlı bir şekilde korele olduğu saptandı (**p=0.016, r=0.53**). Yorgunluk etki fiziksel (**p=0.035, r=0.47**) ve sosyal (**p=0.038, r=0.47**) alt puanlarında soğuk uygulama sonrası oluşan farkın etkilenen gözde soğutma işlemi sonrası 1. saatte elde edilen GUP ortalama P100 latans değişimi ile anlamlı bir şekilde korele olduğu ancak bilişsel alt puanlardaki değişimin anlamlı bir ilişki oluşturmadığı saptandı. Bir başka ifade ile yorgunluk etki puanlarında soğutma ile oluşan azalmanın, soğutma sonrası ilk saatte elde edilen ortalama p100 latansındaki kısalma ile korele olduğu ve bu ilişkinin yorgunluk etki fiziksel ve sosyal puanlarıyla daha belirgin olduğu saptandı.

Yorgunluk etki toplam puanında soğuk uygulama sonrasında oluşan farkın, etkilenen gözde soğutma işlemi sonrası 6. saatte elde edilen GUP ortalama p100 latans değişimi ile de anlamlı bir şekilde korele olduğu saptandı (**p=0.038, r=0.21**). Yorgunluk etki fiziksel alt puanındaki azalmanın da soğutma sonrası 6. saatte elde edilen ortalama P100 latansındaki kısalma ile korele olduğu saptandı (**p=0.031, r=0.49**).

PASAT puanlarında soğuk uygulama sonrasında oluşan fark ile etkilenen ve etkilenmeyen gözde soğutma işlemi sonrası 1, 6 ve 24. saatte elde edilen GUP ortalama p100 latans değişimleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

9-HPT sürelerinde dominant ve nondominant elde soğuk uygulama sonrasında oluşan ortalamaların farkı ile etkilenen ve etkilenmeyen gözde soğutma işlemi sonrası 1, 6 ve 24. saatte elde edilen GUP ortalama P100 latans değişimleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

8 metre yürüme testi sürelerinde soğuk uygulama sonrasında oluşan ortalamaların farkı ile etkilenen ve etkilenmeyen gözde soğutma işlemi sonrası 1, 6 ve 24. saatte elde edilen GUP ortalama P100 latans değişimleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Tablo 35).

**Tablo 35–** Etkilenen gözde P100 latans değerleri ile yorgunluk ölçek puanları, PASAT değeri, 9-HPT ve 8 metre yürüme sürelerinin ilişkisi

		Etkilenen göz işlem sonrası 1.saat P100		Etkilenen göz işlem sonrası 6.saatte P100		Etkilenen gözde işlem sonrası 24.saatte P100	
		rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
Yorgunluk şiddet puanı	Yorgunluk şiddet değişimi	0,093	0,696	0,421	0,073	0,524	0,120
Yorgunluk etki puanı	Yorgunluk toplam değişim	0,530	<b>0,016*</b>	0,212	0,384	-0,165	0,649
	Yorgunluk bilişsel değişimi	0,402	0,079	0,199	0,414	-0,095	0,794
	Yorgunluk fiziksel değişimi	0,473	<b>0,035*</b>	0,495	<b>0,031*</b>	-0,141	0,698
	Yorgunluk sosyal değişimi	0,466	<b>0,038*</b>	-0,042	0,865	-0,316	0,374
PASAT değeri	PASAT değişimi	0,204	0,389	-0,042	0,863	-0,489	0,151
Dominant el 9-HPT	9-HPT ort değişim	-0,147	0,537	-0,240	0,323	-0,328	0,354
Nondominan el 9-HPT	9-HPT ort değişim	-0,040	0,870	0,089	0,726	0,452	0,222
Ortalama 9-HPT	9-HPT ort değişim	0,022	0,929	0,140	0,578	0,435	0,242
Ortalama 8m yürüme	8 metre ort değişim	-0,098	0,681	-0,227	0,350	0,274	0,444

Etkilenen gözde soğuk uygulama sonrası 1, 6 ve 24.saatteki P100 latans değerleri ile NO, TNF-alfa, IFN-gama işlem öncesi ve işlem sonrası düzeylerinde oluşan değişim arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 36).

**Tablo 36-** Etkilenen göz P100 latansları ile NO, TNF-alfa, IFN gama düzeyleri arasındaki ilişki

	Etkilenen gözde İS 1.saat P100		Etkilenen gözde İS 6.saat P100		Etkilenen gözde İS 24.saat P100	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
NO düzeyi işlem öncesi	0,312	0,181	-0,025	0,918	0,274	0,444
NO değişimi	-0,242	0,303	0,338	0,157	-0,243	0,498
TNF-alfa işlem öncesi	0,345	0,136	0,216	0,375	0,116	0,751
TNF-alfa değişimi	0,167	0,481	0,263	0,278	0,164	0,650
IFN-gama işlem öncesi	-0,120	0,615	-0,177	0,468	-0,195	0,590
IFN-gama değişimi	0,285	0,223	-0,010	0,968	-0,084	0,817

Etkilenmeyen gözde soğuk uygulama işlem sonrası 1, 6 ve 24.saatteki P100 latans değerleri ile NO, TNF-alfa, IFN gama işlem öncesi düzeyleri ve işlem sonrasında oluşan değişim arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 37).

**Tablo 37-** Etkilenmeyen göz P100 latansları ile NO, TNF-alfa, IFN-gama düzeyleri arasındaki ilişki

	Etkilenmeyen göz İS 1.saat P100		Etkilenmeyen göz İS 6.saat P100		Etkilenmeyen göz İS 24.saat P100	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
NO düzeyi işlem öncesi	0,156	0,512	-0,328	0,171	-0,564	0,090
NO değişimi	-0,160	0,500	0,134	0,585	0,273	0,446
TNF-alfa işlem öncesi	0,175	0,461	0,137	0,576	0,055	0,881
TNF-alfa değişimi	-0,018	0,940	-0,062	0,802	-0,394	0,260
IFN-gama işlem öncesi	-0,300	0,199	-0,223	0,360	-0,601	0,066
IFN-gama değişimi	0,139	0,559	-0,099	0,686	-0,071	0,845

MS hastalık süresinin ortalama EDSS skorlarında soğutma işlemi ile oluşan değişim üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı ( $p=0.865$ ,  $r:0.041$ ). Bu durum EDSS fonksiyonel skorları için de geçerli olarak saptandı. MS atak sayısının da soğutma işlemi ile ortalama EDSS skorlarında oluşan değişim üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı ( $p=0.801$ ,  $r=-0.60$ ). Bu durum, EDSS fonksiyonel skorları için de etkisiz bulundu (Tablo 38).

**Tablo 38-** EDSS ve fonksiyonel skarlarda işlem ile oluşan değişimin, MS hastalık süresi ve atak sayısı ile olan ilişkisi

		Hastalık süresi (yıl)		Atak sayısı	
		rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
	EDSS değişim	0,041	0,865	-0,060	0,801
EDSS Fonksiyonel skorları	Piramidal değişim	-0,022	0,927	-0,285	0,224
	Serebellar değişim	-0,007	0,976	0,000	0,998
	Beyinsapı değişim	-0,303	0,194	0,251	0,286
	Duysal değişim	-0,089	0,710	-0,090	0,705
	Mesane-bar değişim	0,040	0,866	-0,230	0,330
	Görsel değişim	0,119	0,616	0,067	0,780
	Mental değişim	0,040	0,866	-0,230	0,330

MS atak sayısı fazla olanlarda soğuk uygulama sonrası MUSIQOL puanlarında meydana gelen düşme miktarının daha az olduğu saptandı ( $p=0.014$ ,  $r=-0.54$ ). Bu ilişki dışında atak sayısının, yorgunluk etki ve yorgunluk şiddet puanları ile MSFC üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı.

Soğuk uygulama süresinin, yorgunluk etki ve yorgunluk şiddet puanları ile MSFC ve MUSIQOL üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı.



Rektal ısıda düşme miktarı arttıkça, 9-HPT nondominant el ortalama süresindeki kısılmanın da arttığı saptandı ( $p=0.01$ ,  $r=0.57$ ). Bunun dışında rektal ısıda düşme miktarının yorgunluk etki ve yorgunluk şiddet puanları ile MSFC'nin diğer parametreleri ve MUSIQOL üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı.

Oral ısıda düşme miktarının yorgunluk etki ve yorgunluk şiddet puanları ile MSFC ve MUSIQOL üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 39).

**Tablo 39-** Yorgunluk, MSFC ve MUSIQOL ile işlem süresi, rektal ısı, oral ısı ve atak sayıları ilişkileri

	İşlem süresi / dakika		rektal ısı işlem öncesi ve sonrası farkı		oral ısı işlem öncesi ve sonrası farkı		atak sayısı	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
Yorgunluk şiddet değişimi	-0,296	0,205	0,266	0,258	-0,385	0,093	-0,366	0,112
YE bilişsel değişimi	-0,216	0,361	-0,122	0,608	-0,223	0,345	-0,221	0,348
YE fiziksel değişimi	-0,115	0,630	-0,116	0,628	-0,098	0,682	-0,325	0,161
YE sosyal değişimi	-0,438	0,053	-0,222	0,347	-0,033	0,891	-0,195	0,410
Yorgunluk etki toplam değişim	-0,280	0,233	-0,174	0,464	-0,057	0,810	-0,250	0,287
PASAT değişimi	-0,331	0,154	0,059	0,806	0,000	1,000	0,214	0,365
9HPT dominant el değişim	0,006	0,979	-0,332	0,153	0,275	0,241	-0,167	0,481
9HPT nondom el değişim	0,245	0,312	0,574	<b>0,010*</b>	0,066	0,787	0,096	0,696
9HPT ortalama değişim	0,161	0,511	0,288	0,231	0,220	0,365	-0,035	0,887
8m yürüme Ort değişim	0,123	0,606	0,371	0,107	-0,383	0,095	-0,328	0,159
MUSIQOL değişim	-0,412	0,071	0,122	0,608	-0,410	0,072	-0,539	<b>0,014*</b>

Soğuk uygulama sonrası yorgunluk etki ve yorgunluk şiddet puanları , MSFC ve MUSIQOL’de meydana gelen değişim ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptandı.

MS hastalık süresi ile soğuk uygulama sonrası yorgunluk şiddet, yorgunluk etki, MSFC ve MUSIQOL puanlarında meydana gelen değişimler arasında bir ilişki saptanmadı.

Son ON atağı ile soğuk uygulama arasında geçen süre ile soğuk uygulama sonrası yorgunluk şiddet, yorgunluk etki, MSFC ve MUSIQOL puanlarında meydana gelen değişimler arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 40).

**Tablo 40-** Yorgunluk, MSFC ve MUSIQOL ile hastalık süresi ve son ON ile işlem süresinde geçen süre arasındaki ilişki

	Hastalık süresi (yıl)		Son ON ile işlem arasında geçen süre	
	rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
Yorgunluk şiddet değişim	0,048	0,841	0,242	0,303
YE bilişsel değişim	-0,023	0,923	-0,111	0,642
YE fiziksel değişim	0,136	0,567	-0,046	0,846
YE sosyal değişim	-0,248	0,293	-0,042	0,861
Yorgunluk etki toplam değişim	-0,031	0,895	-0,106	0,657
PASAT değişimi	-0,283	0,227	-0,082	0,732
9HPT dominant ort değişim	-0,188	0,428	0,257	0,274
9HPT nondom ort değişim	0,378	0,111	-0,313	0,191
9HPT dom+nondom ort değişim	0,286	0,236	-0,241	0,320
8 m yürüme ort değişim	-0,119	0,616	0,099	0,677
MUSIQOL farkı	-0,041	0,865	0,189	0,425

## TARTIŞMA

Uhthoff fenomeni ilk olarak Alman nöro-oftalmolog Wilhelm Uhthoff (1890) tarafından tanımlanmıştır. Uhthoff'un orijinal tanımlamasında egzersiz süresince görmede kötüleşme bildirilmiş, ancak bu fenomende sıcaklığın rolü gözden kaçmıştır (117). Sonraki yıllarda UF birçok çalışmacı tarafından bildirilmiştir (4,118-122,170,171). Artan sıcaklıkla birlikte görme keskinliği yanında diğer semptomlarda da kötüleşme olduğu belirlenmiş (170), sıcak banyoyla tedavi olan hastalarda gözlemlenen kötüleşme daha sonraki yıllarda tanısız 'sıcak banyo testi' olarak kullanılmıştır (171). Kesin MS'i olan hastaların herhangi bir semptomunun, %37,5'inde egzersizle, %33,5'inde emosyonel stresle ve %13,5'inde ısıyla kötüleştiği artan sayıda gözlem ve çalışmayla doğrulanmıştır (118,123). UF'nin, hastaların %80'inden fazlasında varolan klinik belirti ve bulgularda bozulmaya eşlik ettiği ve %60'ında ayrıca yeni bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir (2,7). Hastaların raslantısal olarak farkettileri soğuk ile iyileşme (Anti-Uhthoff etki) ise daha sonraki çalışmalara konu olmuştur.

Bu gözlemlere rağmen, önceki çalışmaların kontrollü olmayan tasarımları, kör olmayan değerlendirmeler, subjektif sonlanım ölçütlerine güvenme ve küçük örnek boyutları nedeniyle, MS'li hastalarda soğüğün terapötik etkisi belirsizliğini korumaktadır. Önceki çalışmalar temelinde, tek soğutma döneminin akut etkilerine odaklanmıştır. Bu çalışmalarda etki bulunsa bile tedavinin uzun süreli yararları ele alınmamıştır. 'NASA/MS Cooling Study Group' tarafından yapılan bir çalışmada; bu kısıtlılıkları aşmak için MS'li hastalarda sıvı soğutucu giysiler kullanarak aktif soğutmanın akut ve kronik etkileri, çok merkezli, çift kör, kontrollü bir çalışmayla değerlendirilmiştir. Vücudu ortalama 0.5°C soğutmanın olumlu etkileri olduğu, 1°C soğutma ile yararlı etkilerin belirginleştiği belirtilmiştir (25).

Anti-Uhthoff etki yaratma çabalarında çeşitli soğutma metod ve teknikleri kullanılmış olup Sydulko ve arkadaşları (1996) tarafından ayrıntılı bir şekilde

tartışılmıştır (7). Vücut ısısı soğuk içecekler içirilerek düşürülen 18 akut optik nöritli hastanın 14'ünde, 30° görme alanının düzeldiği gözlenmiştir (178). Ticari olarak uygun soğuk şapka, yelek ve boyun pedlerinin kullanımı yorgunluğu azaltabilir ve fonksiyonları düzeltebilir. Egzersizin 40 dakika öncesinde ve 15 dakika süresince soğutucu şapka-yelek aracılığıyla soğutma, egzersizle Uhthoff semptomu tanımlayan 2 MS hastasında, soğutulmadıkları bir egzersiz dönemi süresince olduğundan çok daha az görsel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmıştır (20). Ancak, soğutucu bir giysi kullanarak kronik günlük soğutma, yorgunluğu azaltırken, bir takım nöroperformans test sonuçlarını etkilememiştir (6). Soğutucu giysi ile birlikte yapılan fiziksel aktivite süresince soğutma, MS semptomlarının ısı ile ilişkili kötüleşmelerini azaltmak için kullanılmıştır ( 13,14,16,17).

Ku ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada 'Mark VII' soğutma sistemi kullanılarak MS hastalarının baş ve boyun bölgelerinin kısa süreli soğutulmasıyla oluşan termal ve fizyolojik etkiler araştırılmıştır. Oturur pozisyonda tüm hastalara 30 dakika boyunca soğutma uygulanmış, hastaların oral, timpanik ve rektal ısılar ile kalp hızları ölçülmüştür. İşlem 15 dakika kontrol periyodu, 30 dakika soğutma periyodu ve 35 dakika toparlanma periyodu olarak planlanmıştır. MS hastalarında kısa süreli soğutmanın, çeşitli vücut sıcaklıklarını ve kalp hızını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kadın ve erkek deneklerin rektal ısısında cinsiyet ve mevsimlere göre farklılıklar gözlenmiştir. Rektal vücut ısısı 0,25°C düşürüldüğünde, el kavrama testlerinde kavrama kuvvetinin arttığı saptanmıştır (13). Kinnman ve arkadaşları, düzenli soğutmanın hastanın motor ve zihinsel fonksiyonlarına etkisini incelemiştir. Bu amaçla 7 MS'li hastaya evlerinde, 6 hafta boyunca günde 2-3 kez, bir yelek ve şapkadan oluşan Mark VII mikro-iklimlendirme soğutma giysisi ile 40 dakika soğutma uygulanmıştır. Su giriş sıcaklığı 10°C olarak belirlenmiştir. İşlem sırasında bir fizyoterapist, hastanın çeşitli aktivitelerini incelemiş ve hastanın

rektal ısıyı kaydedilmiştir. Sonuç olarak hastaların zihinsel ve motor fonksiyonlarında büyük oranda iyileşme gözlenmiştir (17).

Ku ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir diğer çalışmada 3 farklı tip soğutmalı yelek kullanarak (biri su soğutmalı, ikisi buz soğutmalı) MS hastalarının soğutmaya verdikleri fizyolojik yanıtlar incelenmiştir. Hastalar oda sıcaklığında dik pozisyonda oturtulmuştur. İlk aşama 30 dakikalık kontrol periyodu, ikinci aşama 60 dakikalık soğutma periyodu ve üçüncü aşama ise 45 dakikalık soğutma olmadan toparlanma (recovery) periyodu olmak üzere üç periyod ard arda gerçekleştirilmiştir. Vücut ısısının ölçümünde rektal ısı kullanılmıştır. Aynı zamanda timpanik ısı, oral ısı ve farklı bölgelerden deri ısısı kaydedilmiştir. Hastalara çeşitli performans testleri (kas kuvveti vs.) uygulanmıştır. Bir sıvı soğutmalı giysi (SSG) (LET sistemi) ve birbirinden farklı iki buz soğutmalı giysi (BSG) (MCS ve Steele sistemleri) kullanılmış, sıvı soğutmalı giysinin, su giriş sıcaklığı 10°C olarak belirlenmiştir. Özellikle, sirkulasyon gösteren sıvı soğutma giysisinin daha etkili olarak vücudu soğuttuğu gösterilmiştir (14).

'NASA/MS Cooling Study Group' tarafından (2003) yapılan deneysel çalışmalarda SSG kullanan MS hastalarının nörolojik fonksiyonlarının incelenmesi amacıyla yüksek ve düşük ısı olmak üzere iki farklı soğutma uygulanmıştır. SSG bir yelek ve şapkadan oluşmaktadır. Su giriş sıcaklıkları yüksek soğutma sağlayan giyside 55 F (12.78°C), düşük soğutma sağlayanda 70 F (21.11°C) olarak belirlenmiştir. Her soğutma işleminden sonra hastalara nörolojik değerlendirme yapılmış ve vücut sıcaklıkları ölçülmüştür. Hastalara oturur pozisyonda 60 dakika boyunca soğutma uygulanmış, soğutmanın sonunda giysi çıkarılmış ve 30 dakika boyunca hastaların vücut ısı ölçümleri kaydedilmiştir. Elde edilen verilerden hastaların ısısının düşmeye devam ettiği görülmüştür. Bunun nedeninin ise soğuk derinin bir ısı tankı gibi görev yaparak vücudu soğutmaya devam etmesi olarak belirtilmiştir. Deneyin devamında;

soğutma uygulanmamış hastalar, bir ay boyunca bir saat süre ile hergün evlerinde SSG kullanmışlardır. Hastalar yorgunluk, enerji ve güç açısından değerlendirmelerini kendileri gerçekleştirmişlerdir. Nörolojik testler sırasında vücudun çalıştırılmasına yönelik araştırmalar ve algılama ile ilgili değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak hem yüksek hem de düşük soğutma düzeylerinde hastaların vücut ısılarının düştüğü saptanmıştır. Bu çalışmada, yüksek ya da düşük soğutma dereceleri arasında anlamlı bir fark olmaksızın hastaların motor ve vizüel fonksiyonlarında objektif düzelmeler gözlenmiştir (25). Soğuk uygulamanın görme keskinliğine etkisini değerlendiren bir çalışmada SLT kullanılmıştır. Özellikle daha düşük düzeylerdeki kontrastta duyarlılığın soğutma sonrasında arttığı saptanmıştır (25).

Çalışmamızda 20 MS li hastanın 14'ünde (%70) UF, tümünde (%100) anti-Uthoff etki söz konusuydu. UF tanımlamada cinsiyetler arasında bir farklılık yoktu. Hastaların %35'inde egzersiz/yorgunluk, %30'unda UF yaratabilecek birden çok etmen klinik tabloda kötüleşmeye neden olmaktaydı. RRMS'lilerin %62.5'unda, SPMS'li hastaların tümünde UF mevcuttu.

Çalışmamızda beden ısısının ortalama 1°C düşürülmesi ortalama 54.75+11.06 dakikada gerçekleştirildi. Soğutma işleminin vital fonksiyonlar üzerine hiçbir olumsuz etkisi oluşmadı. Soğuk uygulama sonrası ortalama EDSS skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0.001$ ). Bu etki en fazla soğuk uygulama sonrası görsel ( $p<0.001$ ) ve duysal ( $p<0.001$ ) fonksiyon skorları başta olmak üzere serebellar ( $p=0.004$ ) ve piramidal ( $p=0.042$ ) fonksiyon skorlarında azalma ile sonuçlandı.

Soğutma işlemi sonunda etkilenen gözlerde UG puanlarında artış ( $p<0.001$ ), YG puanlarında azalma ( $p<0.001$ ), RG puanlarında azalma ( $p<0.001$ ) ortaya çıktı. Etkilenmeyen gözde de işlem öncesi ve sonrası ortalama UG puanlarında artış ( $p=0.002$ ), YG puanlarında azalma ( $p=0.025$ ) ve RG hata puanlarındaki azalma ( $p=0.005$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Soğutma işlemi; SLT %100, %2.5 ve %1.25 ortalama kontrast duyarlılık üzerinde ( $p<0.001$ ) değerinde istatistiksel anlamlılıkta artışa yol açtı.

RRMS'li hastalarda etkilenen gözde RG hata puanlarındaki azalma, SPMS'lere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.032$ ). Bu durum, SPMS'e göre remiyelinizasyonun yoğun olduğu RRMS'lilerde soğuk uygulamanın remiyelinize aksonda iletimi daha çok etkilemesi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda MS tiplerinin her iki gözde UG, YG, SLT ve etkilenmeyen gözde RG puanlarındaki değişim üzerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı.

Çalışmamızda soğutma işlemi, yorgunluk şiddet ortalama puanında ( $p<0.001$ ) değerinde istatistiksel olarak bir azalmaya yol açtı. Yorgunluk etki puan ortalaması soğutma işlemi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azaldı ( $p<0.001$ ). Uygulanan işlem sonunda yorgunluk etki bilişsel puanı, fiziksel puanı ve sosyal puanı istatistiksel olarak sırasıyla ( $p<0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ) azaldı.

PASAT doğru sayısında soğuk uygulama ile istatistiksel olarak ( $p<0.001$ ) değerinde anlamlılığa sahip artış saptandı.

Soğuk uygulama ile 9-HPT'te dominant elde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak ( $p<0.001$ ) değerinde anlamlılığa sahipti. İşlem sonunda 9-HPT'te nondominant elde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.008$ ). Soğuk uygulama ile 9-HPT dominant ve nondominant ellerin ortalama sürelerinde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak anlamlılığa sahipti ( $p<0.001$ ).

Soğuk uygulama ile 8 metre yürüme testi ortalama süresinde meydana gelen kısalma/hızlanma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.018$ ).

Soğuk uygulama ile MUSIQOL puanlarındaki değişim ( $p<0.001$ ) değerinde istatistiksel anlamlılığa sahipti.

İmmunmodulatör tiplerine göre soğuk uygulamanın klinik bulgular üzerine etkisi araştırıldığında, glatiramer asetatın MS yorgunluğu üzerindeki bilinen olumlu etkisinin (172) soğutma işlemi ile daha belirginleştiği görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda beden ısısının  $1^{\circ}\text{C}$  azaltılması, MS'li hastalarda klinik tabloda objektif olarak ölçülebilen bir düzelmeye (anti-Uthoff etki) sonuçlanmıştır.



Uhthoff fenomeninin varlığı yalnızca klinik gözlemlerle değil nörofizyolojik incelemelerle de belirlenmiştir. Isı değişikliklerinin gerek periferik sinirler gerekse kortikal uyarılmış potansiyeller üzerine etkisi bir çok çalışmaya konu olmuştur. Schauf ve Daviss (1974) tarafından yapılan miyelinli sinir liflerinde ısı etkisini araştırdıkları bir çalışmada, ısı artışı ile ileti hızının arttığını ancak kritik noktaya ulaşıldığında ani bir ileti bloğu geliştiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada, demiyelinize liflerde daha düşük ısı derecelerinde ileti artışı ve blok geliştiği gösterilmiştir (9). Miller (1967) bütün sinirlerde ısı değişikliğinin iletimi ve bileşik aksiyon potansiyelini etkilediğini göstermiş, 15-25°C arasında iletimin stabilize olmasına karşın daha düşük ya da daha yüksek ısılarda bozulduğunu ve bileşik aksiyon potansiyeli amplitüdünün düştüğünü belirlemiştir (173). Başka çalışmalarda da buna benzer biçimde ısının, sinir iletimini, duysal nöral sistemi ve kas işlevini etkilediği saptanmış, hipo ya da hipertermik koşullarda bozukluğun arttığı ve / ya da işlevin tam bloğunun oluştuğu anlaşılmıştır (174,175,176). Demiyelinize liflerde ise ısının, normal miyelinli ya da miyelinsiz liflere göre çok daha kritik bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir (173,177). Soğutmanın, iletim bloğunu ve iletim yavaşlamasını düzeltmede olumlu bir etkiye sahip olduğu görünmektedir (10). Demiyelinize liflerde ısı etkisinin mekanizmasına dair kesin bir açıklama yoktur ancak sinir iletim hızında yavaşlamanın demiyelinizasyonla Ranvier nodu kaybına bağlı olabileceği ve akson kaybının da sinir iletim bloğuna yol açabileceği latans ve amplitüd değişikliklerinin bundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (7,178). Bir başka anlatımla, 'saltatory' (nodal sıçrayıcı) iletimin bozulması latans uzamasına, sayıca azalmış aksonlarda uyarımla sodyum geçirgenliğinde değişiklik ve sodyum akışında farklılaşma iletim bloğuna ve amplitüd düşmesine yol açabilir. Yapılan deneysel çalışmalar ile sıcaklığa bağlı kötüleştirmelerin, demiyelinize bölgeden hemen önceki nodda - yani ateşlenme eşiğindeki depolarize demiyelinize aksolommanın o andaki çalışmasından sorumlu nod - aksiyon potansiyelinin kısalmış süresine bağlı olduğu saptanmıştır (134). Sodyum inaktivasyonu için olan sıcaklık katsayısı, sodyum aktivasyonu için

olandan daha büyüktür. Bu nedenle aksiyon potansiyelinin süresi değişmektedir (135).

Görsel uyarılmış potansiyellerin ilk klinik uygulamalarını başlatan Halliday ve Mc Donald (1977) ın çalışmalarından beri SSS'nin demiyelinize liflerinde GUP latansında uzama olduğu, akson kaybında ise iletim bloğu ve amplitüd düşmesinin ortaya çıktığı bilinmektedir (149). Matthews ve arkadaşlarının (1979) 14 MS'li hastada ve sağlıklı kontrollarda GUP ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SUP) üzerine ısı etkisini araştırdıkları çalışmalarında ısıtma (trunkusun ısıtılması ile oral ısının 1°C yükseltilmesi ya da oda ısısında oral ısınının 0.5°C artırılması ile) artırılarak ardından aynı dereceye düşene kadar GUP amplitüdünün düştüğünü ancak potansiyelin latansında bir değişiklik olmadığını buldular. Amplitüdeki değişiklikler, görme keskinliğindeki değişikliklere eşlik etmedi. Aksine servikal SUP'ta, sağlıklı kontrollarda yalnızca latensta azalma görülürken MS'li hastalarda ısıtmadan sonra büyük ölçüde dezorganize oldu. Bu sonuçlar, ısının MS'li hastaların servikal spinal kordundaki demiyelinize aksonlarda ileti bloğuna yol açtığını düşündürdü. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda (MS'li hastaların kontrollu ısıtılmalarının uyarılmış potansiyellerin latansında uzamaya yol açtığı, bu sırada vizuel ve okuler motor tutuluş bulgularında kötüleşme olduğu bildirildi (7,12,18, 151,179,180). Bu varsayımlara göre, elektrofizyolojik kayıtlarda uyarılmış potansiyellerde ısı değişiklikleri ile ortaya çıkan latans ve amplitüd değişikliklerinin açıklanması mümkün olur. MS'li bir pilotun pattern GUP'da değişiklikler ile birlikte, her öğleden sonra bulanık görme dönemleri yaşadığı, sabah 20/30 olan görme keskinliğinin, öğleden sonra 20/50 olduğu bildirilmiştir (19). Soğuk bir banyoyu takiben ya da soğuk su içiminden sonra hastalarda görme keskinliği ve GUP amplitüdünde düzelme olduğu bilinmektedir (127,128). Isı artış ve azalmasının, sırasıyla iletimde geçici blok ve düzelmeye neden olabildiği görülmektedir. Bu etkiler kolaylıkla, deneysel olarak hem santral (130) hem de periferik (131,132) demiyelinize aksonlarda gösterilebilir. Perrson ve Sachs (1981) egzersiz ile uyarılan görme keskinliğinde bozulmanın GUP

latansında bir değişiklik olmaksızın GUP amplitüdünde bir azalmayla birlikte olduğunu ve iletim bloğunun geliştiğini, görme keskinliğinde düzelmenin, uyarılmış potansiyel amplitüdündeki düzelmeye eşlik ettiğini saptamışlardır (133).

Çalışmamızda soğutma işlemi öncesi yapılan GUP incelemesinde ON geçiren/etkilenen 24 gözün tümünde (% 100), etkilenmeyen 16 MS gözünün 8'inde (% 50) GUP P100 latansında uzama saptandı. SPMS'lilerde P100 latansı beklendiği üzere RRMS'li hastalardan daha uzun bulundu ( $p=0.03$ ). Soğuk uygulama öncesi etkilenen ve etkilenmeyen gözlerin ortalama P100 latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.001$ ). Etkilenmeyen gözlerde GUP latansı labratuarımızın normal kontrol değerlerinden anlamlı olarak uzun bulundu ( $p<0.05$ ). Bu durum MS'li hastalarda, hasta tarafından bildirilmese de, o gözlerde de subklinik etkilenmenin olduğunu düşündürmüştür. Etkilenen gözlerde soğuk uygulamadan hemen sonra ortalama P100 latansındaki kısalma istatistiksel bir anlamlılığa sahipti ( $p<0.001$ ). Soğuk uygulama sonrası 6.saatte, elde edilen ortalama P100 latansında ( $p<0.001$ ), uygulamadan 24 saat sonra elde edilen ortalama P100 latansında ( $p=0.011$ ) değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma saptandı. Etkilenmeyen gözlerde ise işlem sonu yalnızca 6. saatte ortalama P100 latansında istatistiksel anlamlılığa sahip bir kısalma saptandı ( $p=0.002$ ).

Soğuk uygulama sonrası etkilenen ve etkilenmeyen gözdeki ortalama P100 latans değişimi ile ortalama EDSS skorlarındaki değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak soğuk uygulama sonrası etkilenen gözde ortalama P100 latansındaki değişim ile EDSS'nin fonksiyonel alt grupları olan görsel ( $p=0.029$ ,  $r=0.49$ ) ve duysal ( $p=0.014$ ,  $r=0.54$ ) skorlarda istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı. Bir başka ifadeyle, ortalama P100 latansı soğuk uygulama sonrası ne kadar kısalıyorsa, görsel ve duysal fonksiyon skorunda da o kadar düzelmeye gözlendi. Oral ısıda  $1^{\circ}\text{C}$  azalma elde etmek için gerekli soğuk uygulama süresi uzadıkça, etkilenen gözde işlem sonrası 1. saatte elde edilen ortalama P100 latansında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalma gözlenmişse de

( $p=0.027$ ,  $r=-0.49$ ) çalışmamızda kısa ya da uzun süreli soğutmanın etkileri araştırılmadı.

Literatürde bildirilen sonuçlardan (127,128,133) farklı olarak, çalışmamızda GUP ortalama P100 dalga amplitüd değerinde etkilenen ve etkilenmeyen gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. İşlem öncesi ve sonrasında amplitüdüdeki değişim gerek etkilenen gerekse etkilenmeyen gözlerde istatistik anlamlılığa ulaşmadı.

Çalışmamızda soğutma işleminin hoş olmayan etkisinin hasta tarafından hissedilmemesi için uygulanan midazolam kısa etkili bir benzodiazepin türevidir. Kısa süreli genel anestezide kullanılan midazolamın kortikal uyarılmış potansiyeller üzerine doz bağımlı etkiye sahip olduğu, GUP P100 latansında uzama ve amplitüdde küçülmeye yol açtığı bildirilmiştir (181). Çalışmamızda soğutmanın etkisi ile P100 latansında kısalmanın ortaya çıkması, çok düşük dozda kullandığımız midazolamın etkisi ile latansda uzama olsa bile ilaç etkisinin soğutmanın yarattığı nörofizyolojik anti-Uthoff etkiyi değiştiremediğini göstermektedir. Çalışmamızda daha önce belirtildiği gibi soğutma işlemi ile P100 dalga amplitüdünde istatistik anlamlılığa ulaşan bir farklılık oluşmamıştır. Midazolamın, P100 amplitüdüdeki artışını engelleyici etkisinin olup olmadığı bu çalışma ile kesin olarak iddia edilemez. Ancak literatürdeki bazı çalışmalarda gösterilmiş olan, midazolamın kortikal uyarılmış potansiyel latans ve amplitüdüde değişiklik yapmadığı şeklindeki çalışma sonuçları göz önünde bulundurulursa (182,183), bizim olgularımızda da midazolamın hem P100 latansı hem de P100 amplitüdüdeki etkilemediği düşünülebilir.

Isı aracılı iletim bloğunun mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte en çok NO'nin rolü tartışılmaktadır. NO, MS patogeneğinde rol oynayan en önemli moleküldür. NO serbest radikal bir gazdır ve fizyolojik durumlarda nöroproteksiyon, nörotransmisyon, bellek ve sinaptik plastisitede rol alan önemli bir aracı molekül/ileticidir (148,184). Ancak özellikle MS'in relaps dönemlerinde serum ve BOS'ta artan NO metabolit konsantrasyonu, miyelin ve

oligodendrosit hasarına yol açmaktadır (51,148). NO kısa yarı ömürlüdür ve hızla daha reaktif aracı moleküllere dönüşür. Beenakker ve ark (2001) tarafından yapılan bir çalışmada; soğutucu bir giysinin giyilmesi sonucunda santral ısının düşmediği fakat soğutma işleminden 3 saat sonra alınan kan örneklerinde ortalama lökosit NO üretiminin %41 azaldığı saptanmıştır (22). NO özellikle demiyelinize aksonlarda iletim bloğunu artırabildiği için, soğuk uygulamanın yararlı etkileri, NO üretimindeki azalma ile açıklanmaktadır (24). NO üretimindeki azalma; mononükleer hücrelerce proinflamatuvar sitokinlerin azalmış salınımı ve lökositlerde düşük iNOS aktivitesine yol açan sempatik sinir sistemi ya da soğutma nedeniyle yükselen plazma norepinefrinine (noradrenalin) bağlanmıştır (22,88,89). Bu etkiler, günlük soğutmanın bir ay süre ile uygulandığı hastalarda belirlenmiş olan, azalmış yorgunluk hissi için de kısmen bir açıklama oluşturmaktadır (25). Suarez ve arkadaşları (2010) tarafından kronik yorgunluk sendromunda (KYS) yapılan bir çalışmada, NO metabolitlerinin maksimal fizik egzersizden sonra arttığı gösterilmiştir (185). Etiyolojisinde olasılıkla artmış peroksinitrat düzeyinin rol oynadığı düşünülen bu sendromda; TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinler artmakta ve bu sitokinler iNOS düzeyini artırarak NO miktarını artırmaktadır (185,186). Bu etkilerin doğrulanması durumunda, soğutmanın iki nedenden dolayı yararlı olabileceği belirtilmektedir. Birincisi; santral soğutmanın güvenilir olarak elde edildiği durumlarda demiyelinize aksonlarda iletim düzelecektir. İkinci olarak; soğutmanın, NO üretiminin düzenlenmesinden kaynaklanan uzamış yararlı etkileri sağlanacaktır. Bu son mekanizma, hastaların neden günde iki üç kez 45-60 dakika soğutucu bir giysi giymesinin oldukça yararlı olabileceğini açıklamaktadır (22,25). Çalışmamızda soğuk uygulama sonrasında NO düzeyinde meydana gelen azalma ( $p=0.002$ ) değerinde istatistiksel anlamlılığa sahipti. Proinflamatuvar sitokinlerde (TNF-alfa ve IFN-gama) ise soğutma işlemine bağlı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan bir değişim saptanmadı. NO'in demiyelinize aksonlarda iletim bloğunu artırıcı etkisi bilinmektedir (24). Çalışma sonuçlarımız, literatür verileri ile paralel biçimde,

soğuk uygulama ile ortaya çıkan klinik ve nörofizyolojik düzelmenin soğutma sonucu NO üretimindeki azalmayla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Normal vücut ısısında soğutmanın etkilerini taklit eden ilaçlarla aksiyon potansiyelinin süresinin uzatılması, soğutmanın MS için yararlı bir semptomatik tedavi olabileceği görüşünü desteklemiştir (131,135,187,188). Bu etki 4-aminopiridin kullanılarak potasyum kanal blokajı ya da akrep zehiri ya da piretroidler ile sodyum kanal inaktivasyonunu geciktirerek oluşturulabilir. Tüm yöntemler laboratuarda iletimde düzelmeyi gösterebilir (131,189-191). 4-aminopiridin; etkisinin çalışan noddaki aksiyon potansiyellerinin uzamasına mı bağlı olduğu yoksa demiyelinize aksolemmanın kararsız kalmasını mı etkilediği bilinmemesine karşın, MS'de etkili bir semptomatik tedavidir (130). Laboratuvar incelemeleri ilacın terapötik konsantrasyonlarda santral demiyelinizan lezyonlardan geçerek iletimin sağlanmasına bağlanan bir etkisinin olmadığını fakat sinaptik transmisyonu güçlü bir biçimde potansiyelize ettiğini göstermiştir (130). Sonuç olarak bilgisayar model hesaplamaları (11) ve hayvan deneyleri (192), UF'nde altta yatan temel nörofizyolojik mekanizmanın, kısmi olarak demiyelinize aksonlardaki ısı bağımlı bir santral iletim bloğu olduğunu göstermiştir. Demiyelinizasyon birkaç Ranvier noduna yayıldığında, ısı (9) ya da kan pH'sı, iyonize kalsiyum, sodyum ve potasyumdaki (10) küçük değişikliklerin bile ani iletim bloğuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Multipl sklerozda hastalığın prognozunu etkilemeye yönelik ilaç çalışmaları ne yazık ki patogenezi hala sırlarını koruyan bu hastalıkta istenen yüz güldürücü sonuçlara ulaşamamaktadır. Giderek özürlülükle sonuçlanan, sosyal ve yasal birçok sorunu içinde barındıran bu önemli nörolojik hastalıkta hedef, patogenez ve bağıntılı tedavi çözümlerinin bulunması kadar hastaların var olan özürlüğü içinde yaşam kalitelerinin yükseltilmesidir. Bazı hastaların raslantı olarak fark ettikleri soğuk uygulama ile semptomatik iyileşme, bazı ülkelerde soğutucu giysilerin üretilmesi ve MS dernekleri aracılığıyla hastalara tanıtılması aşamasındadır. Bu çalışma sonuçları, Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Tekstil Mühendisliği Bölümü tarafından maden işçileri ve itfaiye erleri

için üretilme aşamasında olan soğutucu giysilerin MS hastaları için de üretilerek özellikle yaz aylarında yaşam kalitesini çok düşüren ısı artışlarında basit ama çok işlevsel semptomatik tedavi olarak kullanılmasını sağlayacaktır. Soğutma işlemi, yalnızca pratik sonuçlar getiren bir uygulama olmakla kalmayıp bu işlem sırasında oluşan, başta NO gibi MS patogeneğinde önemli rol oynayan immun moleküllerin patogenetik rolü konusunda önemli ipuçlarına ulaşılmasını sağlayacaktır.

## SONUÇLAR

1. Multipl sklerozlu hastaların % 70'inde UF, tümünde (% 100) anti-Uhthoff etmenlerinden yararlanım saptandı.
2. Vücut ısısının 1 derece düşürülmesi vital fonksiyonlarda bir değişime yol açmadı.
3. Soğutma işleminin, UG, YG, RG ve kontrast sensitivite (SLT) üzerine düzeltici etkisi saptandı.
4. Soğutma işlemi, EDSS toplam ve fonksiyonel alt skorlarında düzeltici etkiye sahip bulundu.
5. Soğutma işleminin yorgunluk etki ve şiddet ölçekleri üzerine düzeltici etkisi saptandı
6. Soğutma işleminin MSFC'nin tüm parametreleri üzerine olumlu etkisi saptandı.
7. Soğutma işleminin MUSIQOL ile belirlenen hastaların yaşam kaliteleri üzerine olumlu etkileri saptandı
8. Soğuk uygulamanın etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde P 100 latansında kısaltmaya yol açtığı, amplitüdüleri etkilemediği görüldü.
9. Soğuk uygulamanın NO düzeyini düşürdüğü ancak proinflatuar sitokinler üzerine etkili olmadığı belirlendi.

**Sonuç olarak, bu çalışmada soğuk uygulamanın, gerek klinik parametreler, gerek kortikal uyarılmış potansiyeller gerekse serum NO düzeyi üzerine olumlu etkileri olduğu belirlendi.**



### **ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI:**

- 1- Bu çalışmada soğuk uygulama ile proinflamatuvar sitokinlerde beklenen değişim elde edilemedi. Olgu sayısının artırılması NO ile çok yakın ilişkili ve NO sentezini uyarıcı bu sitokinlerdeki değişimi ortaya koyma açısından bir hedef oluşturmaktadır.
- 2- Soğuk uygulama ile MS'li hastalarda nöronal ileti bloğunun düzeldiği düşünülmektedir. İleti bloğunun düzelmesinde en önemli nedenlerden biri olasılıkla NO düzeyindeki düşmedir. Çalışmamızda NO düzeyinde düşme saptanmasına karşın, NO düzeyi ile GUP P100 latansındaki kısalma arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin saptanmaması bir sınırlılık olarak yorumlanmıştır.

### **ÇALIŞMANIN GETİRİLERİ:**

- 1- Literatürde ilk kez bu çalışma ile MS hastalarında soğuk uygulamanın klinik, elektrofizyolojik ve biyokimyasal etkileri araştırılmıştır.
- 2- Soğuk sempatik sinir sistemini aktive ederek plazma NE düzeyini artırır, sonuçta iNOS inhibisyonuna bağlı olarak NO ürünlenmesini azaltır. Bu çalışma sonuçlarının yol açtığı yeni hedef, soğuk uygulama sırasında NO ve NE ilişkisinin belirlenmesi olacaktır.
- 3- Optik nöriti nedeniyle çalışmaya alınan, özürülük düzeyi, motor disfonksiyona bağlı olarak yüksek olan SPMS'li bir hastada gözlenen ancak tez çalışması içinde değerlendirilmeyen motor performansta düzelmeye, çalışmanın, EDSS skoru motor disfonksiyon nedeniyle yüksek hastalarda yeni bir tasarımla yapılması görüşünü getirmiştir
- 4- Bu çalışma sonuçları, Amerika Birleşik Devletleri'nde başlatılan MS'li hastalar için soğutucu giysi ile semptomatik tedavinin uygulanması şeklindeki görüşü desteklemektedir. Bu basit ve pratik uygulama, özellikle

sıcak yaz aylarında hastaların yaşam kalitelerinin yükseltilmesini sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Hauser SL. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Vol.1. New York: McGraw-Hill, 1994;2287-2295.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Medical progress: Multiple sclerosis. New Engl J.Med 2000;343: 938-952.
3. Simons DJ. A note on the effect of heat and cold upon certain symptoms of multiple sclerosis. Bull Neurol Inst NY 1937;6: 386-387.
4. Guthrie TC. Visual and motor changes in patients with multiple sclerosis: A result of induced changes in environmental temperature. Arch Neurol Psychiatry 1951;65: 437-451.
5. Watson W. Effects of lowering of body temperature on the symptoms and signs of multiple sclerosis. New Engl J.Med 1959;261: 1253-1259.
6. Syndulko K, Woldanski A, Baumhefner RW, et al. Acute effects of cooling in multiple sclerosis: Pilot study to compare two cooling garments. Neurology 1995;45: A351.
7. Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, et al. Effects of temperature in multiple sclerosis: A review of the literature. J Neurol Rehab 1996;10: 23-34.
8. Uhthoff W. Untersuchungen u"ber die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augensto"rungen. Arch Psychiat Nervenkr 1890;21: 303-410.
9. Rasminsky M. The effects of temperature on conduction in demyelinated single nevre fibers. Arch Neurol 1973;28: 287-292.
- 10.Davis FA. Axonal conduction studies based on some consideration of temperature effects in multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1970;28: 281-286.
- 11.Schauf CL, Davis FA. Impulse conduction in multiple sclerosis: A theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37: 152-161.
- 12.Regan D, Silver R, Murray TJ. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis-hidden visual loss. Brain 1977;100: 563-579.

13. Ku YE, Montgomery LD, Leslie D, et al. Physiologic and thermal responses of male and female patients with multiple sclerosis to head and neck cooling. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78: 447-456.
14. Ku YE, Montgomery LD, Leslie D, et al. Physiologic and functional responses of MS patients to body cooling. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79: 427-434.
15. Symington GR, Mackay JR, Currie TT. Improvement in multiple sclerosis during prolonged induced hypothermia. *Neurology* 1977;27: 302-303.
16. Capello E, Gardella M, Leandri M, et al. Lowering body temperature with a cooling suit as symptomatic treatment for thermosensitive multiple sclerosis patients. *Ital J Neurol Sci* 1995;16: 533-539.
17. Kinnman J, Anderson U, Kinnman Y, et al. Temporary improvement of motor function in patients with multiple sclerosis after treatment with a cooling suit. *J Neurol Rehab* 1997;11: 109-114.
18. Regan D, Murray TJ, Silver R. Effect of body temperature on visual evoked potential delay and visual perception in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40: 1083-1091.
19. Scherokman BJ, Selhorst JB, Waybright EA, et al. Improved optic nerve conduction with ingestion of ice water. *Ann Neurol* 1985;17: 418-419.
20. Van Dieman HAM, van Dongen MMM, Dammers JW, et al. Increased visual impairment after exercise (Uhthoff's phenomenon) in multiple sclerosis: Therapeutic possibilities. *Eur Neurol* 1992;32: 231-234.
21. Romani A, Bergamaschi R, Versino M, et al. Circadian and hypothermia-induced effects on visual and auditory evoked potentials in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2000;111: 1602-1606.
22. Beenaker EAC, Oparina TI, Telken A, et al. Cooling garment treatment in MS: Clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology* 2001;57: 892-894.
23. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C, et al. Clinical and immunological effects of cooling in multiple sclerosis. *J Neurol Rehab* 1996;10: 9-15.

24. Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ. Nitric oxide donors cause a reversible block of conduction in rat central and peripheral demyelinated axons. *J Physiol (Lond)* 1997; 499P: 13-14.
25. Schwid SR, Petrie MD, Murray R et al. NASA/MS Cooling Study Group. A randomized study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003;60: 1955-1960.
26. Charcot M. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz Hosp* 1868;141: 554 – 555, 557–558.
27. Dawson J. The histology of disseminated sclerosis. *Trans R Soc Edinb* 1916;50: 517-740.
28. Brain WR. Critical review: Disseminated sclerosis. *Q J Med* 1930;23: 343-391.
29. Antel J, Owen T. Multiple sclerosis and immune regulatory cells. *Brain* 2004;127: 1915-1916.
30. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23: 77-105.
31. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. *Brain Pathol* 2007;17: 210-218.
32. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. T(H)17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007;13: 1173–1175.
33. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201: 233–240
34. Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: A potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(1): 3-11.
35. Giovannoni G, Hartung HP. The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome. *Cur Op Neurol*. 1996;9(3): 153-240.

36. Tuohy VK, Yu M, Yin L, et al. The epitope spreading cascade during experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunol Rev* 1998;164: 93-100.
37. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(3): 13-21.
38. Martino G, Hartung HP. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: The role of T cells. *Cur Op Neurol*.1999;12(3): 309-321.
39. Navikas V, Link J. Review: Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 1996;42: 322-333.
40. Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 2005;5: 521-531.
41. Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature* 2008;454: 350–352.
42. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(6): 2–6.
43. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology: Evolution of Pathogenetic Concepts. *Brain Pathology* 2005;15(3): 217-222.
44. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2009;8(3): 280-291.
45. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47: 707–17.
46. Lassmann H. Mechanism of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;274: 45-47.
47. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55: 458–468.
48. Charcot JM. Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la salpetriere. Tome 4e ed, Paris 1880. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathol* 1999;9: 651-656.

49. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, et al. Neurodegeneration in multiple sclerosis: Relationship to neurological disability. *Neuroscientist* 1999;5: 48 – 57.
50. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003;126: 433-437.
51. Giovannoni G. Cerebrospinal fluid and serum nitric oxide metabolites in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4: 27–30.
52. Oleszak EL, et al. Inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine are found in monocytes/macrophages and/or astrocytes in acute, but not in chronic, multiple sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998;5: 438–445.
53. Selmaj K, Raine C, Cannella B, et al. Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest* 1991;87: 949-954.
54. Frei K, Siepl C, Groscurth P, et al. Antigen presentation and tumor cytotoxicity by interferon-gamma-treated microglial cells. *Eur J Immunol* 1987;17: 1271-1278.
55. Probert L, Eugster HP, Akassoglou K, et al. TNFR1 signalling is critical for the development of demyelination and the limitation of T-cell responses during immune-mediated CNS disease. *Brain* 2000;123: 2005-2019.
56. Taupin V, Renno T, Bourbonniere L, et al. Increased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis, chronic macrophage/microglia reactivity and demyelination in transgenic mice producing tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system. *Eur J Immunol* 1997;27: 905-913.
57. Akassoglou K, Bauer J, Kassiotis G, et al. Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination induced by local TNF/p55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice: Models for multiple sclerosis with primary oligodendroglialopathy. *Am J Pathol* 1998;153: 801-813.

- 58.** Akassoglou K, Douni E, Bauer J, et al. Exclusive tumor necrosis factor (TNF) signaling by the p75TNF receptor triggers inflammatory ischemia in the CNS of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 709-714.
- 59.** Willenborg DO, Frodham SA, Cowden WB, et al. Cytokines and murine autoimmune encephalomyelitis: Inhibition or enhancement of disease with antibodies to select cytokines, or by delivery of exogenous cytokines using a recombinant vaccinia virus system. *Scand J Immunol* 1995;41: 31-41.
- 60.** Arnett HA, Mason J, Marino M, et al. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 2001;4: 1116-1122.
- 61.** Male DK, Pryce G, Hughes CCW. Antigen presentation in brain: MHC induction on brain endothelium and astrocyte compared. *Immunology* 1987;60: 453-459.
- 62.** Moreau T, Coles A, Wing M, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996;119: 225-237.
- 63.** Panitch HS. Systemic  $\alpha$ -interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987;44: 61-63.
- 64.** Popko B, Corbin JG, Baerwald KD, et al. The effects of interferon-gamma on the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1997;14: 19-35.
- 65.** Horwitz M, Evans C, McGavern G, et al. Primary demyelination in transgenic mice expressing interferon-gamma. *Nature Medicine* 1997;3: 1037-1041.
- 66.** Holgado EM, Vela JM, Martin A, et al. LPS/IFN- $\gamma$  cytotoxicity in oligodendroglial cells: Role of nitric oxide and protection by the anti-inflammatory cytokine IL-10. *Eur J Neurosci* 2001;13(3): 493-502.
- 67.** Goureau O, Amiot F, Dautry F, et al. Control of nitric oxide production by endogenous TNF-alpha in Mouse retinal pigmented epithelial and Muller glial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240: 132-135.
- 68.** Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357: 593-615.



69. Smith K, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2002;4: 232-241.
70. Bizzozero OA, DeJesus G, Bixler HA, et al. Evidence of nitrosative damage in the brain white matter of patients with multiple sclerosis. *Neurochem Res* 2005;30: 139-149.
71. Shrager P, Custer AW, Kazarinova K, et al. Nerve conduction block by nitric oxide that is mediated by the axonal environment. *J Neurophysiol* 1998;79: 529-36.
72. Ahern GP, Hsu S-F, Klyachko VA, et al. Induction of persistent sodium current by exogenous and endogenous nitric oxide. *J Biol Chem* 2000;275: 28810-15.
73. Li Z, Chapleau MW, Bates JN, et al. Nitric oxide as an autocrine regulator of sodium currents in baroreceptor neurons. *Neuron* 1998;20: 1039-49.
74. Shrager P. Slow sodium inactivation in nerve after exposure to sulfhydryl blocking reagents. *J Gen Physiol* 1977;69: 183-202.
75. Ahern GP, Hsu SF, Jackson MB. Direct actions of nitric oxide on rat neurohypophysial K<sup>+</sup> channels. *J Physiol*. 1999;1: 165-76.
76. Snider BJ, Choi J, Turetsky DM, et al. Nitric oxide reduces Ca<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> influx through voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels and reduces Zn<sup>2+</sup> neurotoxicity. *Neuroscience* 2000;100: 651-661.
77. Brown AM, Westenbroek RE, Catterall WA, et al. Axonal L-type Ca<sup>2+</sup> channels and anoxic injury in rat CNS white matter. *J neurophysiology* 2001;85: 900-911.
78. Kornek B, Storch MK, Bauer J, et al. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001;124: 1114-24.
79. Lee SC, Dickson DW, Brosnan CF. Interleukin-1, nitric oxide and reactive astrocytes. *Brain Behav Immun* 1995;9: 345-354.
80. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, et al. Reactive astrocytes: Cellular and molecular cues to biological function. *Trends Neurosci* 1997;20: 570-577.

81. Smith SL, Otis TS. Persistent changes in spontaneous firing of Purkinje neurons triggered by the nitric oxide signaling cascade. *J Neurosci* 2003;23: 367-372.
82. Jeffrey DR, Absher J, Pfeiffer FE, et al. Cortical deficits in multiple sclerosis on the basis of subcortical lesions. *Mult Scler* 2000;6: 50–55.
83. Baranano DE, Ferris CD, Snyder SH. Atypical neural messengers. *Trends Neurosci* 2001;24: 99-106.
84. Zhao W, Tilton RG, Corbett JA, et al. Experimental allergic encephalomyelitis in the rat is inhibited by aminoguanidine, an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Neuroimmunol* 1996;64: 123–33.
85. Cowden WB, Cullen FA, Staykova MA, et al. Nitric oxide is a potential downregulating molecule in autoimmune disease: Inhibition of nitric oxide production renders PVG rats highly susceptible to EAE. *J Neuroimmunol* 1998;88: 1–8.
86. Okuda Y, Sakoda S, Fujimura H, et al. Aminoguanidine, a selective inhibitor of the inducible nitric oxide synthase, has different effects on experimental allergic encephalomyelitis in the induction and progression phase. *J Neuroimmunol* 1998;81: 201–10.
87. Sarchielli P, Orlicchio A, Vicinanza F, et al. Cytokine secretion and nitric oxide production by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1997;80: 76–86.
88. Scriven AJ, Brown MJ, Murphy MD, et al. Changes in blood pressure and plasma catecholamines caused by tyramine and cold exposure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6: 954-960.
89. Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, et al. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol* 1997;158: 4200-4210.
90. Sadun AA. Anatomy and Physiology of the Optic Nerve. In: Miller NR and Newman NJ. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. Fifth edition. Baltimore, Maryland, USA: Williams and Wilkins, 1998;57-83.

91. Newman NJ. Optic neuropathy. *Neurology* 1996;46: 315-322.
92. Balcer IJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354: 1273-1280.
93. Ebers GC. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42: 702-4.
94. Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. Optic neuritis: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995;45: 244-50.
95. Kurtzke JF. Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42: 704-710.
96. Philips PH, Newman NJ, Lynn MJ. Optic neuritis in African Americans. *Arch Neurol* 1998;55: 186-192.
97. Jacobson D. Optic neuritis. In: Rolak LA, Harati Y (eds). *Neuro-immunology for the Clinician*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997; 133-154.
98. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Oph* 2003;18: 174-180.
99. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49: 1413-1418.
100. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109: 1673.
101. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38: 2278-2289
102. Van Diemen HAM, Van Dongen M, Nauta J, et al. Pupillary light reflex latency in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82: 213-219.
103. Youl BD, Turano G, Miller DH, et al. The pathophysiology of acute optic neuritis: An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain*. 1991;114(6): 2437-2450.

104. Navikas V, He B, Link J, et al. Augmented expression of tumour necrosis factor-alpha and lymphotoxin in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain*. 1996;119(pt I): 213-223.
105. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 77-83.
106. Beck RW.:Optic neuritis. In:Miller NR and Newman NJ. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. Fifth Edition. Baltimore: Williams & Wilkins 1998;599-647.
107. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49: 1404–1413.
108. Beck RW, Cleary PA and Optic Neuritis Study Group. Optic Neuritis Treatment Trial: One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6): 773-775.
109. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: A final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 2008;115: 1079–1082.
110. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38: 2278–2289.
111. Ebers GC. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42: 702-4.
112. Perkin GD, Rose FC. Optic neuritis and its Differential Diagnosis. Oxford: Oxford University Press 1979.
113. Sandberg M, Bynke H. Cerebrospinal fluid in 25 cases of optic neuritis. *Acta Neurologica Scandinavia* 1973;49(4): 443-452.
114. Sanders EA, Reulen JP, Hogenhuis LA. Central nervous system involvement in optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47: 241-249.

115. Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, et al. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *American Academy of Neurology* 2006;66: 576-57.
116. Rizzo JF, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long-term prospective study. *Neurology* 1988;38: 185.
117. Selhorst JB, Saul RF. Uhthoff and his symptom. *J Neuroophthalmol* 1995;15: 63-69.
118. Brickner RM. The significance of localized vasoconstrictions in multiple sclerosis. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 1950;28: 236-44.
119. McAlpine D, Compston ND. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis: Incidence, course and prognosis: Factors affecting onset and course. *Q J Med* 1952;21: 135-167.
120. Edmund J, Fog T. Visual and motor instability in multiple sclerosis. *Arch Neurol Psychiatry* 1955;73: 316-323.
121. Earl CJ. Some aspects of optic atrophy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1964;84: 215-226.
122. Namerow NS. Circadian temperature rhythm and vision in multiple sclerosis. *Neurology* 1968;18: 417-422.
123. Malhotra AS, Goren H. The hot bath test in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc* 1981;246: 1113-4.
124. Waxman SG, Geschwind N. Major morbidity related to hyperthermia in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13: 348.
125. Harbison JW, Calabrese VP, Edlich RF. A fatal case of sun exposure in a multiple sclerosis patient. *J Emerg Med* 1989;7: 465-467.
126. Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol* 2002;92: 1779-1780.
127. Hopper CL, Matthews CG, Cleeland CS. Symptom instability and thermoregulation in multiple sclerosis. *Neurology* 1972;22: 142-148.

128. McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis. In: McDonald WI, Silberberg DH (eds) *Multiple Sclerosis*. London: Butterworths 1986, 112-133.
129. Berger JR, Sheremata WA. Persistent neurological deficit precipitated by hot bath test in multiple sclerosis. *J Am Med Assoc* 1983;249: 1751-1753.
130. Smith KJ, Felts PA, John GR. Effects of 4-aminopyridine on demyelinated axons, synapses and muscle tension. *Brain* 2000;123: 171-184.
131. Bostock H, Sears TA, Sherratt RM. The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J Physiol* 1981;313: 301-315.
132. Davis FA, Schauf CL, Reed BJ, et al. Experimental studies of the effects of extrinsic factors on conduction in normal and demyelinated nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;39: 442-448.
133. Persson HE, Sachs C. Visual evoked potentials elicited by pattern reversal during provoked visual impairment in multiple sclerosis. *Brain* 1981;104: 369-382.
134. Paintal AS. The influence of diameter of myelinated nerve fibres phases of the spike and its recovery. *J Physiol* 1966;184: 791-811.
135. Davis FA, Schauf CL. Approaches to the development of pharmacological interventions in multiple sclerosis. *Adv Neurol* 1981;31: 505-510.
136. McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50: 121-127.
137. Epstein CE. Visual evoked potentials, in *Comprehensive Clinical Neurophysiology* 2000; edited by K.H. Levin, H.O. Lueders, W.B. Saunders, Philadelphia; 507-524.
138. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972;1: 982-985.
139. Namerow NS, Enns N. Visual evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35: 829-833.

140. Sanchez-Calderon M, de Santest Martin S, Angulat CJ, et al. Multiple sclerosis in childhood our experience and a review of literature. *Rev Neurol* 1998;27(156): 237-41.
141. Halliday AM. The visual evoked potentials in the investigation of diseases of the optic nevre. In: Halliday AM (ed.) *Evoked Potentials in Clinical Testing*. Edingburgh: Churchill Livingstone 1993; 195-278.
142. Uğur H. Multipl sklerozda pattern uyarılmış görsel potansiyeller. *Uzmanlık Tezi-EÜTF Nöroloji Anabilim Dalı*, 1983.
143. Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(3): 233-38.
144. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 1973;4: 661-664.
145. Franchi A, Magni R, Lodigiani L, et al. VEP pattern after photostress: An indeks of macular function. *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol*. 1987;225: 291-294
146. Misulis KE and Head TC. *Essentials of Clinical Neurophysiology*. Third Edition. Butterworth Heinemann, 2003.
147. Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Forth Edition. Churchill Livingston, 1999.
148. Acar G, Idiman F, Idiman E, et al. Nitric oxide as an activity marker in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250: 588-592.
149. Halliday AM, McDonald WI. Pathophysiology of demyelinating disease. *British Medical Bulletin* 1977;33(1): 21-27.
150. McAlpine D, Lumbsden CE, Acheson ED. *Multiple Sclerosis, A Reappraisal* 2nd edn. Edinburg, Churchill Livingstone, 1972.
151. Matthews WB, Read DJ, Pountney E. Effect of raising body temperature on visual and somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42: 250-255.

152. Tarataglione A, Oneto A, Bandini F, et al. Electro physiological detection of “silent” plaques in the optic pathways. *Acta Neurol Scand.* 1987;76: 246–250.
153. Kupersmith MJ, Nelson JJ, Seiple WH, et al. The 20/20 eye in multiple sclerosis. *Neurology* 1983;33: 1015–1020.
154. Sanders EACM, Volkers ACV, van der Poel JC, et al. Estimation of visual function after optic neuritis: A comparison of clinical tests. *Br J Ophthalmol.* 1986;70: 918–924.
155. Kjaer M. Evoked potentials: With special reference to the diagnostic value in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1983;67: 67–79.149.
156. Vighetto A, Grochowicki M, Cousin J. Spatial contrast sensitivity in multiple sclerosis [in French]. *Rev Neurol (Paris).* 1990;146: 264–270.
157. Balcer LJ, Baier ML, Pela VS, et al. New low-contrast vision charts reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000;6: 163–171.
158. Saraux H, Nordmann JP. Value of a study of contrast sensitivity in the evaluation of visual function: Application to pathology and visual selection *Bull Acad Natl Med.* 1990;174: 497–506; discussion 506–507.
159. Van Diemen HA, Lanting P, Koetsier JC, et al. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: A comparative study of diagnostic tests. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94: 191–195.
160. Balcer LJ, Baier ML, Kooijmans M, et al. Contrast letter acuity as a candidate visual outcome measure for the MS Functional Composite. *Mult Scler* 2002;8: 76.
161. White AT, Wilson TE, Davis SL, et al. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6: 176-180.
162. Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med* 1999;27: 179-91.
163. Lee DT, Haymes EM. Exercise duration and thermoregulatory responses after whole body cooling. *J Appl Physiol* 1995;79: 1971-1976.



164. Olschewski H, Bruck K. Thermoregulatory, cardiovascular, and muscular factors related to exercise after precooling. *J Appl Physiol* 1988;64: 803-811.
165. Schmidt V, Bruck K. Effect of a precooling maneuver on body temperature and exercise performance. *J Appl Physiol* 1981;50: 772 - 778.
166. Boynton B, Garramone P, Buca J. Cool baths as an adjunct in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Q Bull Northw Univ Med SCH* 1958;33: 6-7.
167. Bassett S, Lake B. Use of cold applications in the management of spasticity. *Phys Ther Rew* 1958;38: 333-4.
168. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13: 227-31.
169. MusiQoL study group. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Multiple Sclerosis* 2008;14: 219-230.
170. Young GA, Bennett AE. Nonspecific protein (typhoid vaccine) therapy of disseminated sclerosis: Preliminary report of results in 8 cases. *Neb St Med J.* 1927;12: 4.
171. Collins RT. Transitory neurological changes during hyperthermia. *Bull Neurol Inst NY* 1938;7: 291-96.
172. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, et al. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008; 6:67.
173. Miller K. Caudal nerve function as related to temperature in some Alaskan mammals. *Comp Biochem Physiol* 1967;21: 679-86.
174. Lee AF, Bowen JM. The effect of tissue temperature on ulnar nerve conduction in the dog. *Am J Vet Res* 1975;36: 1305-1307.
175. Lloyd EL. Hypothermia and cold stress. Rockville, MD, Aspen, 1986.
176. Lehman JF. Therapeutic heat and cold. Baltimore, Williams&Wilkins, 1990.

177. Paintal AS. Block of conduction in mammalian myelinated nerve fibers by low temperature. *J Physiol* 1965;180: 1-19.
178. Kaeser HE, Lambert EH. Nerve function studies in experimental polyneuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962;22: 29-35.
179. Persson HE, Sachs C. Provoked visual impairment in multiple sclerosis studied by visual evoked responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;44: 664-68.
180. Bajada S, Mastaglia FL, Black JL et al. Effects of induced hyperthermia on visual evoked potentials and saccade parameters in normal subjects and multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43: 849-52.
181. Kumar A, Bhattacharya A, Makhija N. Evoked potential monitoring in anaesthesia and analgesia. *Anaesthesia* 2000;55: 225–241.
182. Schwender D, Klasing S, Madler C, et al. Effects of benzodiazepines on mid-latency auditory evoked potentials. *Can J Anaesth* 1993;40(12): 1148-54.
183. Boisseau N, Madany M, Staccini P, et al. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *British Journal of Anaesthesia* 2002;88(6): 785-9.
184. Parkinson JF, Mitrovic B, Merrill JE. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *J Mol Med* 1997;75: 174–186.
185. Suarez A, Guillamo E, Roig T, et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: A case-control study. *J Women's Health* 2010;19(6): 1073-1077.
186. Pall ML. Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2000;54: 115-125.
187. Waxman SG. Demyelination in spinal cord injury and multiple sclerosis: What can we do to enhance functional recovery? *J Neurotrauma* 1992;9: S105-S117.
188. Waxman SG, Utzschneider DA, Kocsis JD. Enhancement of action potential conduction following demyelination: experimental approaches to

- restoration of function in multiple sclerosis and spinal cord injury. *Prog Brain Res* 1994;100: 223-243.
- 189.** Bostock H, Sherratt RM, Sears TA. Overcoming conduction failure in demyelinated nerve fibres by prolonging action potentials. *Nature* 1978;274: 385-387.
- 190.** Bowe CM, Kocsis JD, Targ EF, et al. Physiological effect of 4-aminopyridine on demyelinated mammalian motor and sensory fibers. *Ann Neurol* 1987;22: 264-268.
- 191.** Lees G. Effects of pyrethroid molecules on rat nerves in vitro: Potential to reverse temperature-sensitive conduction block of demyelinated peripheral axons. *Br J Pharmacol* 1998;123: 487-496.
- 192.** Felts PA, Baker TA, Smith KJ. Conduction in segmentally demyelinated mammalian central axons. *J Neurosci* 1997;17: 7267-77.

## Ek-1

### GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Multipl Skleroz; genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, santral sinir sistemi beyaz cevherini çoklu bölgelerde etkileyen bulgularla karakterize, uzun süreli, olasılıkla bağışıklık sistemiyle ilişkili bir hastalıktır. Multipl Skleroz'un klinik seyri iyi ve büyük oranda bulgusuz hastalıktan, hızlı ilerleyici ve engelleyici bozukluğa kadar değişir. Eğer hastalığın erken döneminde etkin tedavi başlanırsa, hastalığın doğal seyri olumlu yönde değişebilir.

Multipl Skleroz'da optik sinir (görme siniri) tutulumu sık görülür. Tüm Multipl Skleroz hastalarının %25'inde başlangıç belirtisi bir optik nörit (görme sinirinin iltihabı) atağıdır. Optik nörit geçirmiş ya da geçirmekte olan hastalarda vücut sıcaklığının eforla ya da sıcak bir banyo sonrasında artmasıyla meydana gelen geçici görme bozukluğu ya da var olan görme bozukluğundaki geçici artış Uhthoff fenomeni olarak adlandırılır. Uhthoff fenomeninin temel mekanizması, kısmi olarak zedelenmiş sinirlerde sıcaklığa bağlı bir iletim durması olduğu gösterilmiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmada vücudun soğutulmasının, Multipl Skleroz hastalarının bulgularında düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir. Uhthoff fenomeniyle ilişkili iletim anormalliklerini ölçmede Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) uzun zamandır kullanılmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız vücudu saran allerjik olmayan ve su içeren pedler kullanılarak, kontrollü olarak yaklaşık 1 saatte ortalama 1°C vücut ısısının düşürülerek soğutmanın sağlanması, soğutmanın yaratmış olduğu nahoş hissin giderilmesi amacıyla Anesteziyoloji ekibinin kontrolünde Midazolam 0.05mg/kg dozunda uygulanması, vücut sıcaklığının timpanik ya da rektal (kulak ya da makad) yol ile takip edilip, göz muayenesi ve testlerinde iyileşme görülmesi

beklenmektedir. Böylece vücudu soğutmanın Multipl Skleroz hastalarında bir tedavi şekli olarak yorumlanabilmesi amaçlanmaktadır. Gönüllülerden araştırma başlangıcında ve vücut ısısının bir °C düşürülmesinden sonra Lökosit NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> (Nitrit ve Nitrat) tayini için birer tüp (bir biyokimya tüpü, yaklaşık 10cc) kan alınacak. Vücut ısısının düşürülmesine bağlı fiziksel değişiklikler genellikle 35 °C nin altında gözlenmektedir. Vücut ısısının 1°C düşürülmesi ile beklenen fiziksel yanıtlar hafif titreme, idrara çıkma ihtiyacı, kalp atım hızında bir miktar artış, ciltte solukluk ve soğukluk hissidir.

Çalışmadaki gönüllülerin yaklaşık sayısı 20'dir. Çalışmaya başlamadan önce kan (bir tüp hemogram ve bir tüp biyokimya tüpü ile toplam 12cc) ve idrar tahlili bakılacaktır. İşlem gününden bir gün önce ateş, nabız, tansiyon ve solunum sayısı kaydedilecek, elektrokardiyogram (EKG) ve akciğer grafisi çekilecektir. Kan alma işlemleri sırasında damar duvarında zedelenme, kanın cilt altına yayılması gibi riskler görülebilir. Kanın alındığı bölgede iltihaplanma ve ağrı görülebilir. Araştırma için alınan kan örnekleri çalışma sonrasında imha edilecektir.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak

ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın:**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Adresi:**

**Telefon Numarası:**

**Tarih :**

**İmza :**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Görevi:**

**Telefon Numarası :**

**Tarih :**

**İmza :**

**Araştırma Yapan Araştırmacının**

**Adı : Turan**

**Soyadı : POYRAZ**

**Telefon Numarası : 02324124051**

**Tarih :**

**İmza :**